

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



11 Numéro de publication : **0 528 734 A1**

12 **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

21 Numéro de dépôt : **92402308.8**

51 Int. Cl.<sup>6</sup> : **C07D 277/34, C07D 417/14,  
C07D 417/12, A61K 31/425,  
A61K 31/47**

22 Date de dépôt : **20.08.92**

30 Priorité : **20.08.91 FR 9110430**

43 Date de publication de la demande :  
**24.02.93 Bulletin 93/08**

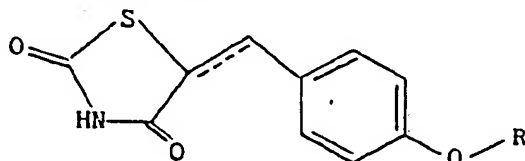
84 Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

71 Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**  
**1 rue Carlé Hébert**  
**F-92415 Courbevoie Cédex (FR)**

72 Inventeur : **Nanteuil de, Guillaume**  
**12, rue du Chemin Vert**  
**F-92150 Suresnes (FR)**  
Inventeur : **Duhault, Jacques**  
**14 bis rue Paul Demange**  
**F-78290 Croissy sur Seine (FR)**  
Inventeur : **Ravel, Denis**  
**32 rue de l'Yvette**  
**F-91430 Igny (FR)**  
Inventeur : **Herve, Yolande**  
**16 rue Eichenberger**  
**F-92800 Puteaux (FR)**

54 Nouveaux dérivés de 2,4-thiazolidinedione, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

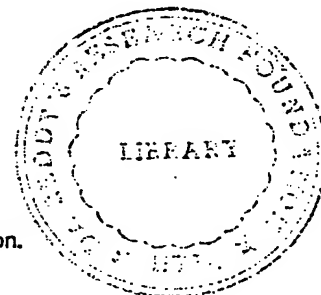
57 Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R représente l'un quelconque des groupements définis dans la description.  
Médicaments.



EP 0 528 734 A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 2,4-thiazolidinedione, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

De nombreux dérivés de 2,4-thiazolidinedione ont été décrits dans l'Art Antérieur comme agents antidiabétiques. C'est le cas en particulier des composés décrits dans les brevets EP 008203, WO 8607056, EP 207581 ou WO 8504171.

Or les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se différencient des autres dérivés de 2,4-thiazolidinedione par l'intensité de leurs propriétés pharmacologiques.

En effet, l'insulinorésistance et le défaut de sécrétion de l'insuline sont les responsables de l'intolérance au glucose observée chez les patients ayant un diabète non insulino-dépendant.

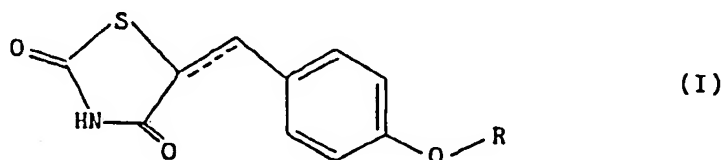
Les thérapeutiques actuellement disponibles permettent de corriger essentiellement le défaut de sécrétion d'insuline sans nécessairement améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (muscles, tissu adipeux).

Les composés appartenant à la structure 2,4-thiazolidinedione sont capables de provoquer une baisse de la glycémie et d'améliorer la tolérance au glucose dans des modèles de diabète non insulino-dépendant sans provoquer une augmentation de sécrétion d'insuline. Nos composés présentent l'avantage d'être particulièrement puissants plus spécialement par rapport à la ciglitazone, composé de référence appartenant à cette structure chimique et dont l'efficacité reste faible.

Ainsi les composés de l'invention sont utilisables dans le traitement des états diabétiques non insulinopéniques, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie alors que le taux d'insuline circulante diminue. La prévention de cette hyperinsulinémie relative, associée à une diminution des triglycérides circulant sous l'effet de ces produits, peut concourir à une réduction des risques de macroangiopathie.

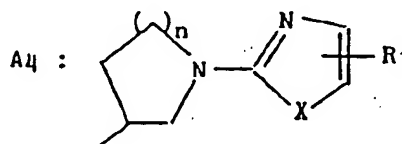
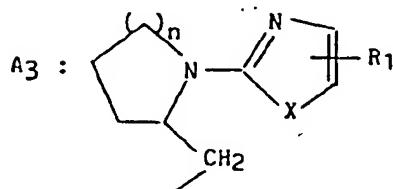
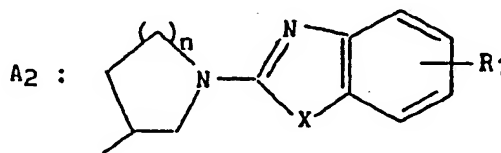
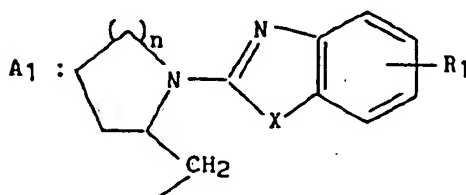
Ces mêmes composés trouvent de plus une utilisation dans le traitement de l'hypertension chez les sujets âgés présentant une insulinorésistance associée ou non à d'autres anomalies métaboliques.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les dérivés de formule (I) :



dans laquelle :

- le trait en pointillé signifie la présence ou non d'une double liaison,
- R représente l'un quelconque des groupements suivants :

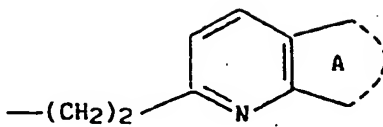


dans lesquels :

X représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical NH substitué ou non par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

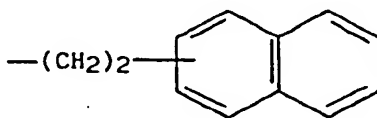
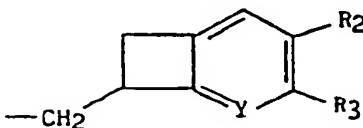
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, trifluorométhyl ou cyano,  
n est égal à 1, 2 ou 3,

B

dans lequel :

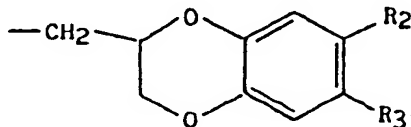
A représente un cycle à 5 ou 6 chaînons insaturé, partiellement ou totalement saturé,

CD

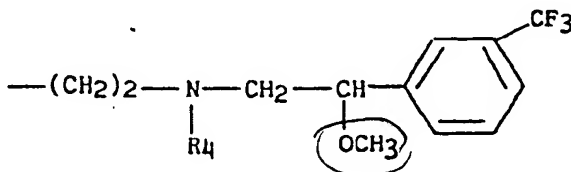
dans lequel :

Y représente un atome d'azote ou un radical CH,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène,

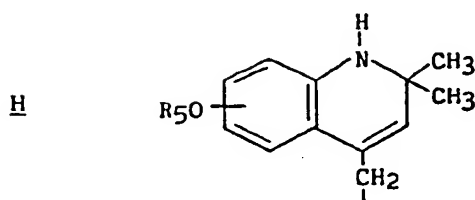
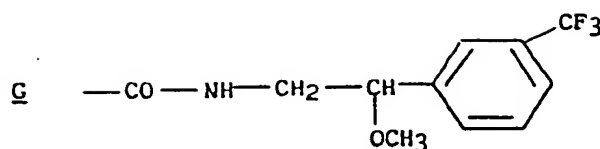
E

dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment,

F

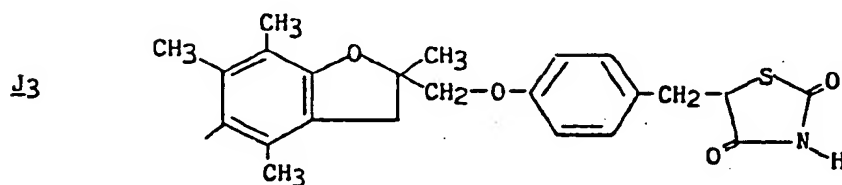
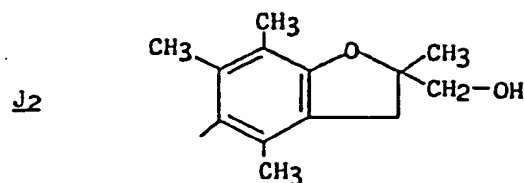
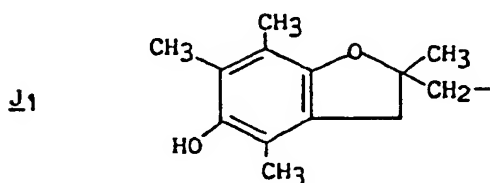
dans lequel :

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle,



dans lequel :

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,



leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

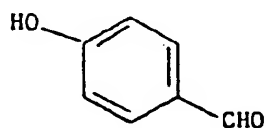
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé :

a soit, dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement  $R'$  choisi parmi l'un quelconque des groupements A à F et H,

en ce que l'on fait réagir un alcool de formule (II), sous forme racémique ou énantiomérique,

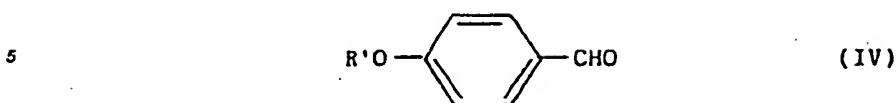


dans laquelle  $R'$  représente l'un quelconque des groupements A à F, avec le parahydroxybenzaldéhyde de formule (III), selon une réaction décrite par Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1) :

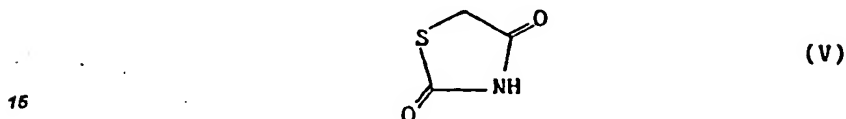


(III)

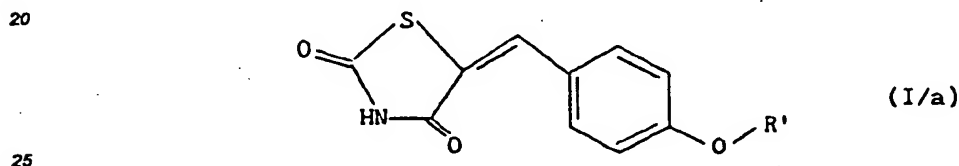
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



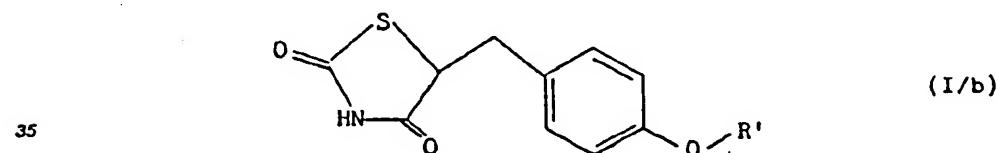
10 dans laquelle R' a la même signification que précédemment, que l'on soumet à l'action de la 2,4-thiazolidine-dione de formule (V), en présence d'une base telle que la pipéridine :



pour conduire à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),

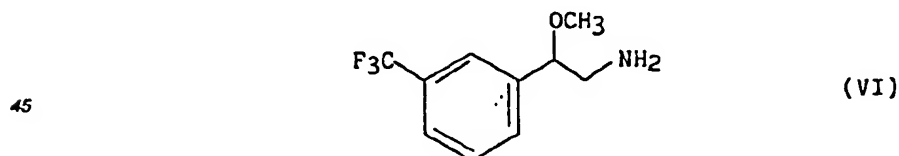


30 dans lequel R' a la même signification que précédemment, que l'on soumet, si on le désire, à une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 10 % pour obtenir un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),

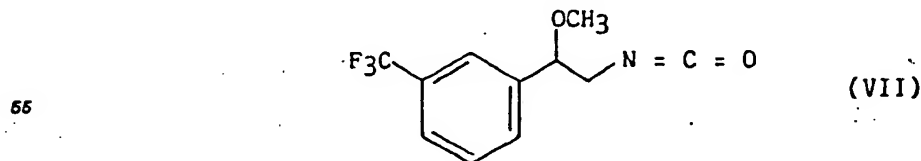


dans laquelle R' a la même signification que précédemment,

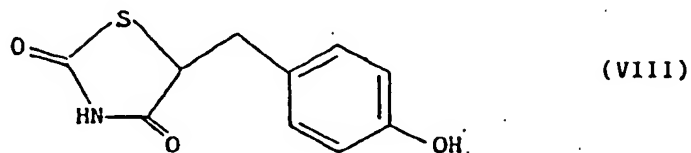
40 b soit, dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R" = G, en ce que l'on traite une amine de formule (VI) :



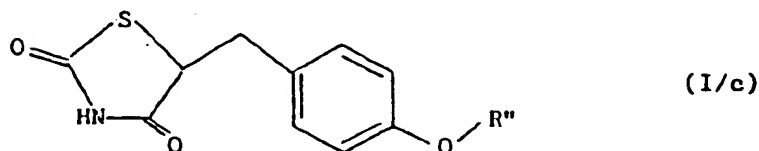
50 par un excès de phosgène, pour conduire à l'isocyanate correspondant de formule (VII) :



que l'on fait réagir sur la 2,4-thiazolidinedione de formule (VIII) décrite par KAWAMATSU et Coll. (Chem. Pharm. Bull. 1982, 3580),

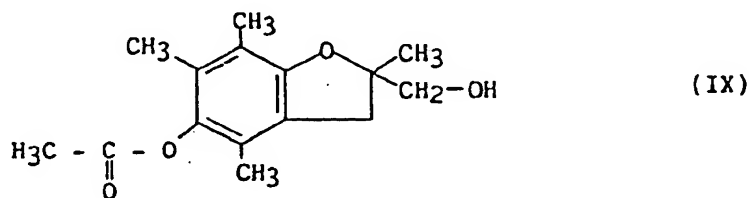


10 pour conduire à un composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),

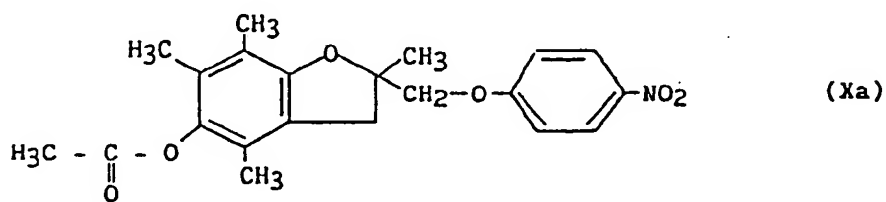


20 dans laquelle R'' a la même signification que précédemment,

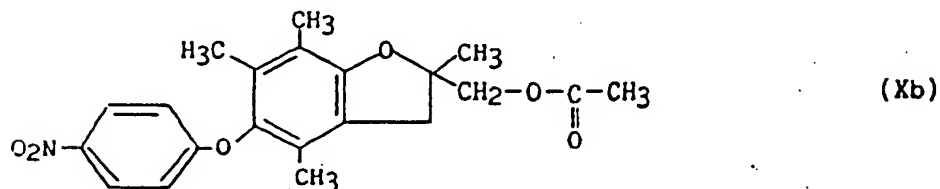
c soit, dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R'' choisi parmi l'un quelconque des groupements J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> ou J<sub>3</sub>, en ce que l'on traite le composé de formule (IX), obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0345593 :



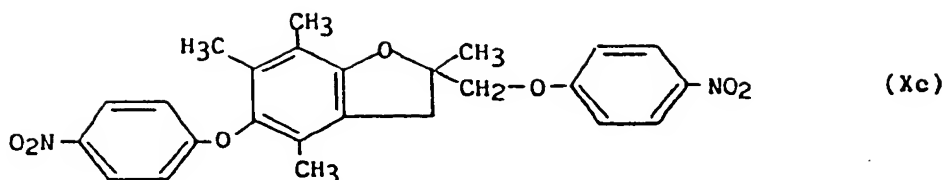
30 par de l'hydru de sodium puis par le 4-fluoronitrobenzène, pour conduire aux composés de formule (Xa), (Xb) et (Xc) sous forme de mélange :



+

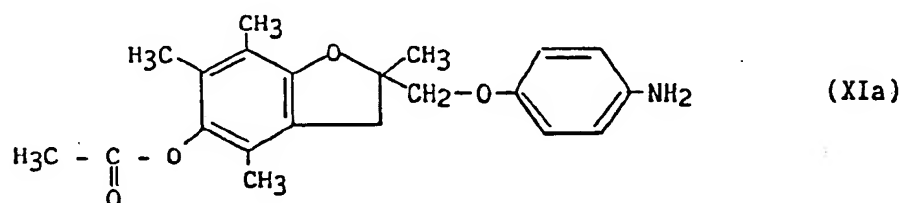


+

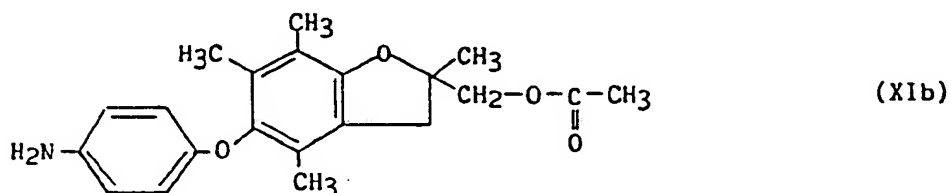


10 mélange qui subit une purification par chromatographie sur colonne de silice permettant de séparer le composé de formule (Xc) du mélange (Xa)/(Xb) ;

- le mélange des composés (Xa)/(Xb) subit alors une hydrogénation catalytique conduisant au mélange des composés (XIa)/(XIb) :

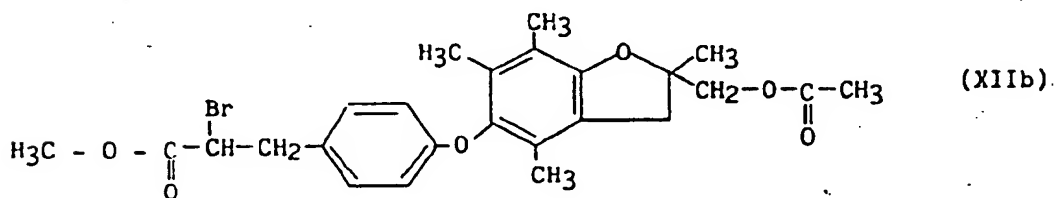
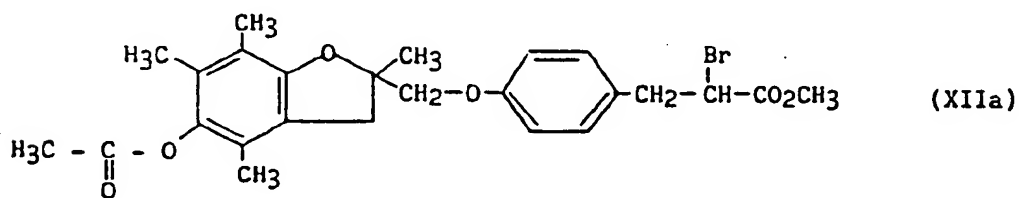


+



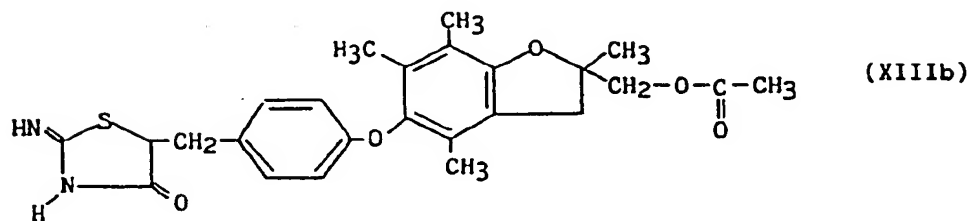
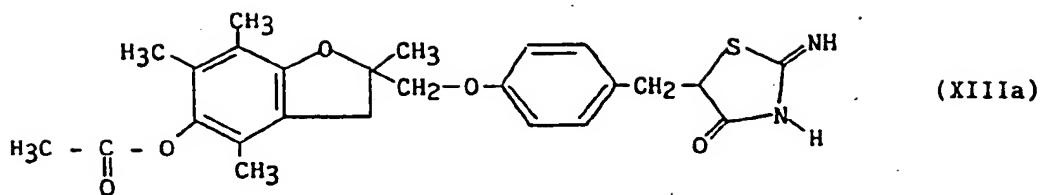
qui sont alors séparés par chromatographie sur colonne de silice,

35 composés de formule (XIa) ou (XIb) que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux, pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIa) et (XIIb) :

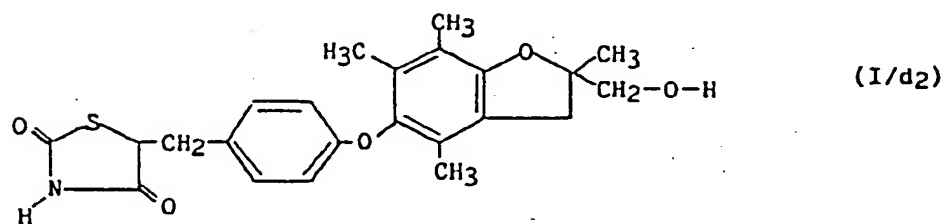
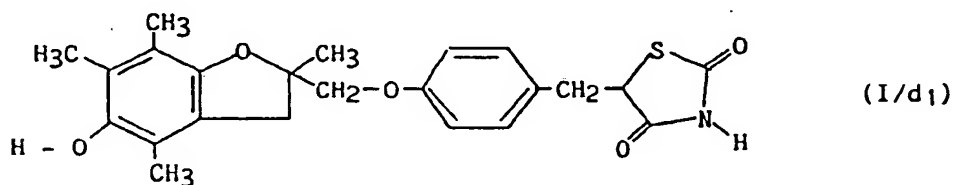


que l'on met en réaction avec de la thiorée en présence d'acétate de sodium, pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIIa) et (XIIIb) :

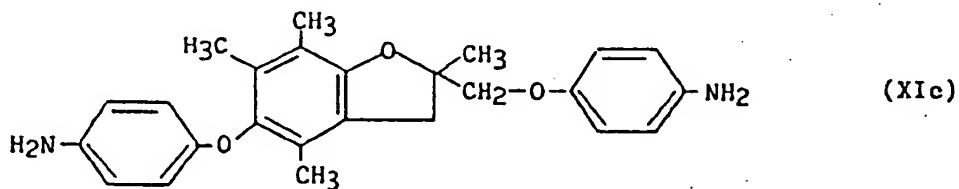




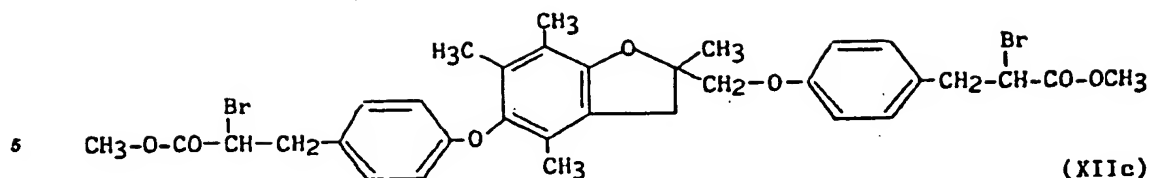
20 qui subissent une hydrolyse acide en milieu alcoolique,  
pour conduire respectivement aux composés de formule (I/d<sub>1</sub>) et (I/d<sub>2</sub>), cas particulier des composés de  
formule (I),



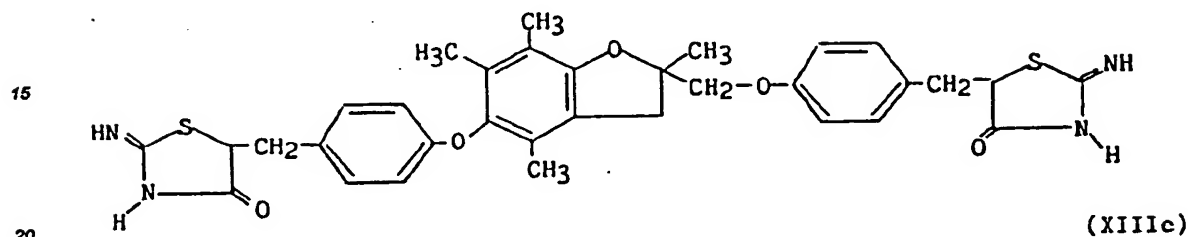
45 - composé de formule (Xc) qui subit une hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule  
(XIc) :



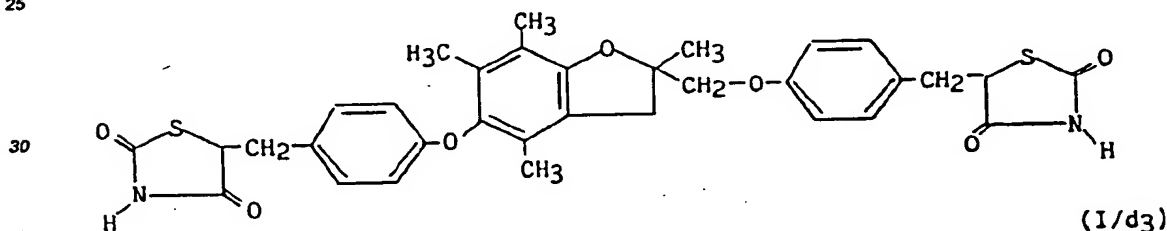
55 que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate  
de méthyle en présence d'oxyde cuivreux,  
pour conduire au composé de formule (XIc) :



10 qui est mis en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium, pour conduire au composé de formule (XIIIc) :



25 qui subit une hydrolyse acide en milieu alcoolique, pour conduire au composé de formule (I/d<sub>3</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



dérivés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/d<sub>1</sub>), (I/d<sub>2</sub>) ou (I/d<sub>3</sub>), que l'on purifie le cas échéant par une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

40 Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Les dérivés de la thiazolidinedione sont généralement inactifs in vitro et chez les animaux normoglycémiques ne présentant pas d'anomalie de la tolérance au glucose. Le test pharmacologique des composés de l'invention est donc réalisé dans un modèle de diabète non insulino-dépendant (NIDDM) : la souris ob/ob et dans un modèle de tolérance au glucose diminuée, associée à une hyperinsulinémie et une hyperlipémie : le rat Zucker FaFa. Les résultats obtenus lors de ces tests montrent que les composés de l'invention permettent un contrôle de la glycémie alors que les taux d'insuline circulante et de triglycérides diminuent.

45 En plus de ces propriétés pharmacologiques relatives à l'hyperinsulinémie, les composés de formule (I), bien que dépourvus d'activité hypotensive intrinsèque, diminuent la pression artérielle des sujets insulino-résistants et de ce fait peuvent être utilisés en thérapeutique dans le traitement de l'hypertension associée aux états d'insulino-résistance et d'autres maladies métaboliques telles que par exemple obésité, dyslipémie, hyperinsulinémie, etc... qui constituent des facteurs de risques cardiovasculaires importants (coronaropathies, macroangiopathie, etc...).

50 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

55 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragées, les compri-

més sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 50 et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

**EXEMPLE 1 : (-)-5-{4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione**

**STADE A : (S)-1-(Benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyméthylpyrrolidine**

15 g de (S)-(+)-2-pyrrolidineméthanol sont placés, à température ambiante, dans 100 ml d'acétonitrile anhydre en présence de 20,5 g de carbonate de potassium et de 25 g de 2-chlorobenzothiazole.

Ce mélange est porté à reflux 15 heures, puis filtré et la solution évaporée sous vide.

Le résidu est repris par 200 ml d'acide chlorhydrique 2N et la solution obtenue est lavée à l'éther.

Le solide qui précipite de la phase aqueuse acide, est filtré, lavé à l'éther et séché. Il est alors dissous dans de l'eau et la solution est amenée à pH 12 au moyen de soude concentrée.

Le produit attendu est obtenu après extraction au chlorure de méthylène, séchage et évaporation du solvant.

Point de fusion : 110°C

**STADE B : (S)-1-(Benzothiazol-2-yl)-2(4-formylphénoxy)méthylpyrrolidine**

A 190 g de triphénylphosphine dissoute dans 1,5 litre de tétrahydrofurane (THF), on ajoute goutte à goutte, à 15°C, 119 g d'azodicarboxylate d'éthyle.

Après 5 minutes à température ambiante, on ajoute, goutte à goutte rapidement, à température ambiante, 44 g de parahydroxybenzaldéhyde dans 1,5 litres de THF puis 85 g du produit décrit au stade A préalablement dissous dans 1,5 litres de THF.

Après une nuit à température ambiante, le solvant est évaporé. En triturant le résidu à l'éther, une partie de l'oxyde de triphénylphosphine formé cristallise. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther/cyclohexane : 80/20.

Le composé solide obtenu est filtré et lavé abondamment à l'éther. Le filtrat est séché et évaporé et conduit au produit attendu sous forme d'huile.

**STADE C : (-)-5-{4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione**

30 g du composé obtenu au stade B sont placés à température ambiante dans 650 ml d'éthanol en présence de 10,3 g de thiazolidinedione et de 6 ml de pipéridine. Le mélange est porté à reflux 24 heures. Le produit attendu précipite au refroidissement, est filtré et lavé à l'isopropanol et à l'éther.

Point de fusion : 192-194°C

**Microanalyse élémentaire :**

	C %	H %	N %	S %
calculé	60,39	4,38	9,60	14,66
trouvé	60,38	4,33	9,62	13,66

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -141,7^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

**EXEMPLE 2 : (+)-5-{4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2R)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione**

**STADE A : (R)-1-(Benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyméthylpyrrolidine**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade A de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)-(+)-2-pyrrolidine méthanol par le R-(-)-2-pyrrolidine méthanol.

Point de fusion : 110°C

STADE B : (R)-1-(Benzothiazol-2-yl)-2-(4-formylphénoxy)méthylpyrrolidine

5 Ce stade est identique au stade B de l'exemple 1.

STADE C : (+)-5-{4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2R)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

10 Point de fusion : 214-215°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
15 calculé	60,39	4,38	9,60	14,66
trouvé	60,02	4,34	9,76	14,57

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = +135,9^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

20

EXEMPLE 3 : (-)-5-{4-[[1-(Benzoxazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione

STADE A : (S)-1-(Benzoxazol-2-yl)-2-hydroxyméthylpyrrolidine

25

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade A de l'exemple 1, mais en remplaçant le 2-chlorobenzothiazole par le 2-chlorobenzoxazole.

Point de fusion : 88°C

30 STADE B : (S)-1-(Benzoxazol-2-yl)-2-(4-formylphénoxy)méthylpyrrolidine

Ce stade est identique au stade B de l'exemple 1.

STADE C : (-)-5-{4-[[1-(Benzoxazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène}thiazolidin-2,4-dione

35

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 214°C

Microanalyse élémentaire :

40

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,69	4,69	10,21	7,61
trouvé	62,69	4,75	10,21	7,47

45

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -156,2^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

EXEMPLE 4 : 5-[4-[(Benzodioxan-2-yl)méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

50 STADE A : 2-(4-Formylphénoxy)méthylbenzodioxane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1 mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 2-hydroxyméthylbenzodioxane.

Point de fusion : 67°C

55

STADE B : 5-[4-[(Benzodioxan-2-yl)méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 227-228°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	61,78	4,09	3,79	8,68
trouvé	61,71	4,28	4,00	8,83

**EXEMPLE 5:** 5-[4-[(Benzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

STADE A : 1-(4-Formylphénoxyéthyl)benzocyclobutane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 1-hydroxyméthylbenzocyclobutane.

Point de fusion : 52°C

STADE B : 5-[4-[(Benzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 195°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,64	4,48	4,15	9,50
trouvé	67,32	4,65	4,39	9,52

**EXEMPLE 6:** 5-[4-[(4,5-Méthylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

STADE A : 1-(4-Formylphénoxyéthyl)-4,5-méthylènedioxybenzocyclobutane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 1-hydroxyméthyl-4,5-méthylènedioxybenzocyclobutane.

Point de fusion :

STADE B : 5-[4-[(4,5-Méthylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 205-208°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,98	3,96	3,67	8,41
trouvé	63,40	4,10	3,79	8,38

**EXEMPLE 7:** 5-[4-[2-(Naphtalèn-2-yl)éthoxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

STADE A : 2-(4-Formylphénoxyéthyl)naphtalène

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 2-naphtalène éthanol.

Point de fusion : 64-65°C

**STADE B : 5-[4-[2-(Naphthalèn-2-yl)éthoxy]benzylidène]thiazolidine-2, 4-dione**

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 171-173°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	70,38	4,56	3,73	8,54
trouvé	70,15	4,63	4,02	7,93

**EXEMPLE 8: 5-[4-[2-(Naphthalèn-1-yl)éthoxy]benzylidène]thiazolidin-2, 4-dione**

**STADE A : 1-(4-Formylphénoxyéthyl)naphthalène**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 1-naphthalène éthanol.

**STADE B : 5-[4-[2-(Naphthalèn-1-yl)éthoxy]benzylidène]thiazolidine-2, 4-dione**

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Point de fusion : 229°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	70,38	4,56	3,73	8,54
trouvé	70,59	4,66	3,82	8,24

**EXEMPLE 9:** 5-[4-[2-(Quinol-2-yl)éthoxy]benzylidène]thiazolidin-2, 4-dione

**STADE A :** 2-(4-Formylphénoxyéthyl)quinoléine

5 **STADE B :** 5-[4-[2-(Quinol-2-yl)éthoxy]benzylidène]thiazolidine-2,4-dione

**EXEMPLE 10:** 5-[4-[2-(5,6,7,8-Tétrahydroquinol-2-yl)éthoxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

**STADE A :** 2-(4-Formylphénoxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléine

10 **STADE B :** 5-[4-[2-(5,6,7,8-Tétrahydroquinol-2-yl)éthoxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

**EXEMPLE 11 :** (-)-5-[4-[[1-(6-Chlorobenzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

15 **STADE A :** (S)-1-(6-Chlorobenzothiazol-2-yl)-2-hydroxyméthylpyrrolidine

**STADE B :** (S)-1-(6-Chlorobenzothiazol-2-yl)-2-(4-formylphénoxyéthyl) pyrrolidine

20 **STADE C :** (-)-5-[4-[[1-(6-Chlorobenzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

**EXEMPLE 12:** (-)-5-[4-[[1-(Thiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

25 **STADE A :** (S)-1-(Thiazol-2-yl)-2-hydroxyméthylpyrrolidine

**STADE B :** (S)-1-(Thiazol-2-yl)-2-(4-formylphénoxyéthyl)pyrrolidine

30 **STADE C :** (-)-5-[4-[[1-(Thiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

**EXEMPLE 13 :** 5-[4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]oxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

35 **STADE A :** 1-(Benzothiazol-2-yl)-3-hydroxypyrrrolidine

**STADE B :** 1-(Benzothiazol-2-yl)-3-(4-formylphénoxy)pyrrolidine

**STADE C :** 5-[4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]oxy]benzylidène] thiazolidin-2,4-dione

40 **EXEMPLE 14 :** 5-[4-[[2-(3-Trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylamino]éthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

**EXEMPLE 15 :** (-)-5-[4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl] méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

45 Le composé décrit dans l'exemple 1 est hydrogéné à 80-100° sous 60-80 kg pendant 24 heures dans le dioxane, en présence de charbon palladié à 10 %.

La réaction est poursuivie jusqu'à disparition du produit de départ.

Le produit attendu est obtenu après filtration du catalyseur.

50 **Point de fusion :** 95°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
55 calculé	60,12	4,82	9,56	14,59
trouvé	59,34	5,15	9,43	14,17

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -99,0^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

**EXEMPLE 16:** (+)-5-[4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2R)-pyrrolidin-2-yl] méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion :  $94,6^\circ\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	60,12	4,82	9,56	14,59
trouvé	60,79	4,91	9,56	13,94

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = +105,4^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

**EXEMPLE 17:** (-)-5-[4-[[1-(Benzoxazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzyl]thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 3.

Point de fusion :  $95-107^\circ\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,40	5,00	9,92	7,57
trouvé	62,44	5,31	10,04	7,36

Pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -116,7^\circ$  (c = 10 mg/ml, DMSO)

**EXEMPLE 18 :** 5-[4-[(Benzodioxan-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidine-2, 4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 4.

Point de fusion :  $157-159^\circ\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	61,44	4,61	3,77	8,63
trouvé	61,12	4,79	4,17	8,48

**EXEMPLE 19 :** 5-[4-[(Benzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidine-2, 4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 5.

Point de fusion :  $101-102^\circ\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	67,24	5,05	4,13	9,45
trouvé	67,01	5,24	4,33	9,30



**EXEMPLE 20: 5-[4-[(4,5-Méthylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy] benzyl]thiazolidine-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 6.

Point de fusion : 134-138°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,65	4,47	3,65	8,36
trouvé	62,91	4,71	3,73	8,30

**EXEMPLE 21 : 5-[4-[2-(Naphtalèn-2-yl)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 7.

Point de fusion : 111°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	70,01	5,07	3,71	8,49
trouvé	69,55	5,24	3,96	8,64

**EXEMPLE 22: 5-[4-[2-(Naphtalèn-1-yl)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 8.

Point de fusion : 121-122°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	70,01	5,07	3,71	8,49
trouvé	70,50	5,48	3,78	8,19

**EXEMPLE 23: 5-[4-[2-(Quinol-2-yl)éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 9.

**EXEMPLE 24 : 5-[4-[2-(5,6,7,8-Tétrahydroquinol-2-yl)éthoxy]benzyl] thiazolidin-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 10.

**EXEMPLE 25 : (-)-5-[4-[[1-(6-Chlorobenzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 11.

**EXEMPLE 26 : (-)-5-[4-[[1-(Thiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy] benzyl]thiazolidin-2,4-dione**

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé

décrit dans l'exemple 12.

**EXEMPLE 27:** 5-[4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl]oxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 13.

**EXEMPLE 28:** 5-[4-[[2-(3-Trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylamino]éthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 14.

**EXEMPLE 29:** 5-[4-[2-(3-Trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylaminocarbonyloxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

**STADE A :** 2-(3-Trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylisocyanate

A une solution contenant 2,3 g de phosgène dans 10 ml de toluène, est ajoutée, à 5-10°C, une solution contenant 1 g de 2-(3-trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylamine en solution dans 10 ml de toluène.

L'ensemble est porté 1 heure à reflux. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore et est purifié par distillation.

TE = 120-130°C (p = 15 mm/Hg)

**STADE B :** 5-[4-[2-(3-Trifluorométhylphényl)-2-(méthoxy)éthylaminocarbonyloxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

A une solution contenant 1,4 g de 5-[(4-hydroxyphényl) méthyl]thiazolidin-2,4-dione dans 5 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution contenant 1,5 g du composé préparé au stade A dans 10 ml de benzène.

L'ensemble est porté une nuit à reflux. Après évaporation des solvants, le résidu est trituré à l'éther et conduit au produit attendu.

Point de fusion : 58-60°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	53,96	3,88	5,99	6,86
trouvé	53,89	4,04	6,14	6,55

**EXEMPLE 30:** 5-[4-[(4,5-Diméthoxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

**STADE A :** 1-(4-Formylphénoxy)méthyl-4,5-diméthoxybenzocyclobutane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1 mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 1-hydroxyméthyl-4,5-diméthoxybenzocyclobutane.

**STADE B :** 5-[4-[(4,5-Diméthoxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,46	4,82	3,52	8,07
trouvé	62,78	5,28	3,54	7,69

**EXEMPLE 31:** 5-[4-[(4,5-Ethylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

**STADE A :** 1-(4-Formylphénoxy-méthyl)-4,5-éthylènedioxybenzocyclobutane

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1 mais en remplaçant le produit décrit au stade A par le 1-hydroxyméthyl-4,5-éthylènedioxybenzocyclobutane.

**STADE B :** 5-[4-[(4,5-Ethylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy] benzylidène]thiazolidin-2,4-dione

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,79	4,33	3,54	8,11
trouvé	64,45	4,80	3,59	7,85

**EXEMPLE 32 :** 5-[4-[(4,5-Diméthoxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzyl] thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 30.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,14	5,30	3,51	8,03
trouvé	62,69	5,46	3,56	7,54

**EXEMPLE 33:** 5-[4-[(4,5-Ethylènedioxybenzocyclobutan-1-yl)méthoxy]benzyl] thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 mais en hydrogénant le composé décrit dans l'exemple 31.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	63,46	4,82	3,52	8,07
trouvé	63,89	5,24	3,68	8,39

**EXEMPLE 34:** 5-[4-[(6-Ethoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate

**STADE A :** 4-(4-Formylphénoxy-méthyl)-6-éthoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthyl quinoléine

Le produit attendu est obtenu en procédant comme au stade B de l'exemple 1 mais en remplaçant le produit décrit au stade A par la 4-hydroxyméthyl-6-éthoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthyl quinoléine.

**STADE B :** 5-[4-[(6-Ethoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy]benzylidène]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate

Ce stade est identique au stade C de l'exemple 1.

**STADE C** : 5-[4-[(6-Ethoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 15 à partir du composé obtenu au stade B et est transformé en chlorhydrate à l'aide d'éther chlorhydrique.

Point de fusion : 155°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
calculé	60,69	5,73	5,90	6,75	7,46
trouvé	60,97	6,06	6,01	6,52	7,43

EXEMPLES 35, 36 et 37 :

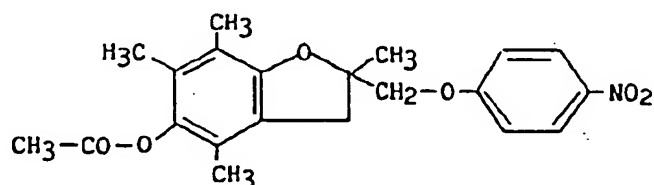
**EXEMPLE 35** : 5-[4-[(2,3-Dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

**EXEMPLE 36** : 5-[4-[(2,3-Dihydro-2-hydroxyméthyl-2,4,6,7-tétraméthyl benzofuran-5-yloxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

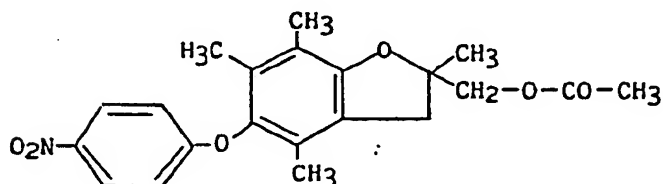
**EXEMPLE 37** : 5-[4-[(2,3-Dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-5-(4-((thiazolidin-2,4-dione-5-yl)méthyl)phénoxy)benzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl] thiazolidin-2,4-dione

La préparation A est commune à l'obtention des composés des exemples 35, 36 et 37. Les préparations B et B' conduisent à des intermédiaires utiles dans la synthèse des composés des exemples 35, 36 et 37.

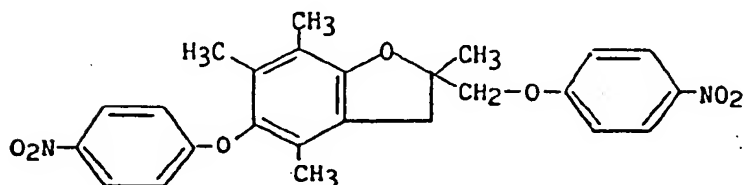
PREPARATION A :



(composé A)



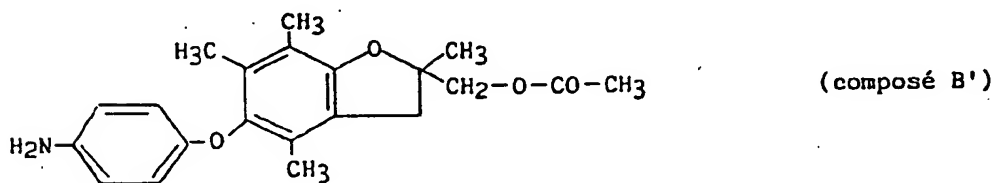
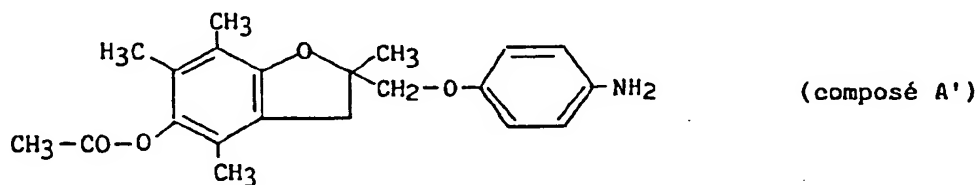
(composé B)



(composé C)

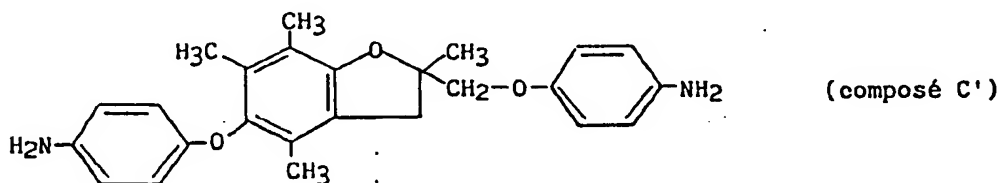
51 mmoles de 2,3-dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-2-hydroxyméthyl-5-acétoxybenzofurane préparé selon le procédé décrit dans le brevet EP 0345593 sont dissoutes dans 200 ml de diméthylformamide. 51 mmoles de parafluoronitrobenzène sont alors ajoutées et l'ensemble, sous atmosphère inerte, est refroidi à 1°C. 1,42 g d'hydruure de sodium sont ajoutés lentement. L'ensemble est laissé 30 minutes à 5°C puis 2 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 600 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par de l'eau, de l'acide chlorhydrique 0,5 N puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation, le résidu brut contenant le mélange des produits A, B et C est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/pentane (1/1) puis un mélange dichlorométhane/pentane (7/3). Cette purification permet également de séparer le composé C (2,8 g) du mélange des composés A et B (8,8 g).

#### PREPARATION B :



30 Le mélange des composés A et B obtenu au stade précédent, dissous dans un mélange acétate d'éthyl/méthanol (5/2) est hydrogénolysé pendant 5 heures 30 minutes, à pression atmosphérique, en utilisant comme catalyseur du palladium/C. Après filtration du catalyseur et évaporation, l'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate de butyle/cyclohexane (1/3 puis 1/2). Cette purification permet également de séparer le composé A' du composé B'.

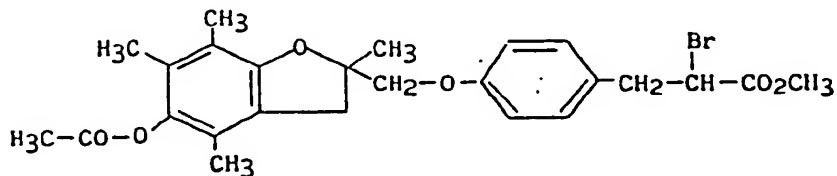
#### PREPARATION B':



45 L'hydrogénolyse réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites dans la préparation B permet d'isoler le composé C'.

**EXEMPLE 35:** 5-[4-[(2,3-Dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

**STADE A :**



A une solution à 5°C contenant 15 mmoles du composé A' obtenu dans la préparation B dans 15 ml d'acétone et 15 ml de méthanol sont ajoutés 7,7 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 45 % dans l'eau puis goutte à goutte 3 ml d'une solution aqueuse contenant 1,18 g de nitrite de sodium. Après 15 minutes d'agitation à 0°C et addition d'acrylate de méthyle, l'ensemble est placé dans un bain à 40°C. On ajoute alors 343 mg d'oxyde cuivreux et maintient la température à 40°C pendant 80 minutes. Après évaporation, le résidu est dilué à l'eau. Cette phase aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH = 10. Le produit attendu est alors extrait par de l'acétate d'éthyle et purifié après évaporation par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange pentane/acétate d'éthyle (85/15).

**STADE B :** 5-[4-[(2,3-Dihydro-5-acétoxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]-2-iminothiazolidin-2,4-dione

6,14 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 6,14 mmoles de thiourée et 6,14 mmoles d'acétate de sodium anhydre dans 60 ml d'éthanol sont mises à reflux pendant 13 heures. Après évaporation, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée, séchée et évaporée et conduit au produit attendu.

Point de fusion : 220°C

**STADE C :** 5-[4-[(2,3-Dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

5,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont dissoutes dans un mélange contenant 25 ml d'éthanol et 25 ml d'acide chlorhydrique 2N. L'ensemble est porté 13 heures à reflux, évaporé à sec puis repris par de l'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée, séchée et évaporée et conduit au produit attendu qui est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5).

Point de fusion : 134-136°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	64,62	5,89	3,28	7,50
trouvé	64,00	6,21	3,30	6,54

**EXEMPLE 36:** 5-[4-[(2,3-Dihydro-2-hydroxyméthyl-2,4,6,7-tétraméthyl benzofuran-5-yloxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 35 en utilisant comme produit de départ le composé B' décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 178-179°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	64,62	5,89	3,28	7,50
trouvé	64,60	6,00	3,52	7,31

**EXEMPLE 37 :** 5-{4-[[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-5-(4-((thiazolidin-2,4-dione-5-yl)méthyl)phénoxy)benzofuran-2-yl]méthoxy]benzyl} thiazolidin-2,4-dione

Le produit attendu est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 35 en utilisant comme produit de départ le composé C' décrit dans la préparation B'.

Point de fusion : 211-213°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,64	5,10	4,43	10,13
trouvé	62,40	5,34	4,66	9,99

Etude pharmacologique des composés de l'invention

**EXEMPLE 38 :** Etude de l'activité des composés de l'invention sur un modèle de diabète non insulino-dépendant (NIDDM)

Les animaux (souris ob/ob) sont traités chaque jour, pendant 4 jours, en administrant par voie orale les composés de l'invention en suspension dans une solution à 20 % de gomme du Sénégal.

Le 5ème jour, le sang est prélevé par ponction du sinus orbital et la glycémie est déterminée. Les composés de référence utilisés sont la ciglitazone et le composé CS045 (San Kyo).

Dans ces conditions, les composés de l'invention ont un pouvoir hypoglycémiant 5 à 20 fois supérieur à celui de la ciglitazone et de 2 à 10 fois supérieur au composé CS045.

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats des doses à administrer qui provoquent un même effet hypoglycémiant pour les composés de l'invention et les composés de référence :

Exemple	Dose (mg/kg/jour)
3	10
4	20
5	10
7	10
8	20
15	5
16	20
17	20
18	20
19	10
20	10
21	10
22	10
32	20
33	20
34	20
35	20
36	20
37	20
ciglitazone	100
CS045	50

**EXEMPLE 39 : Etude de l'activité des composés de l'invention sur un modèle de tolérance au glucose diminuée associée à une hyperinsulinémie et une hyperlipémie**

Les animaux (rats Zucker Fa/Fa mâles) sont traités, chaque jour, pendant 10 jours en administrant, par voie orale, les composés de l'invention à la dose de 5 mg/kg/jour en suspension dans une solution à 20 % de gomme du Sénégal. Le 11ème jour, les animaux sont sacrifiés et le sang recueilli afin de déterminer la glycémie, les triglycérides plasmatiques et l'insuline immuno-réactive. D'autre part, les animaux sont pesés avant et après traitement.

Dans ces conditions, les composés de l'invention n'ont pas d'influence sur le taux de glucose circulant mais diminuent le taux de triglycérides plasmatiques ainsi que celui de l'insuline immuno-réactive. Cette activité est égale ou supérieure à celle d'autres dérivés de thiazolidinedione de référence.

**Composition pharmaceutique**

**EXEMPLE 40 : Comprimé : formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 50 mg**

(-)-5-(4-[[1-(Benzothiazol-2-yl)-(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione . . . . .	50 g
Hydroxy propyl cellulose . . . . .	2 g
Amidon de blé . . . . .	10 g
Lactose . . . . .	100 g
Stéarate de magnésium . . . . .	3 g
Talc . . . . .	3 g

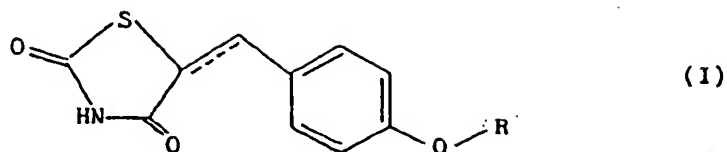


## Revendications

1/ Composés de formule (I),

5

10

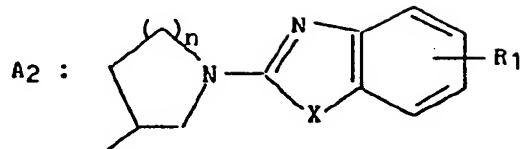
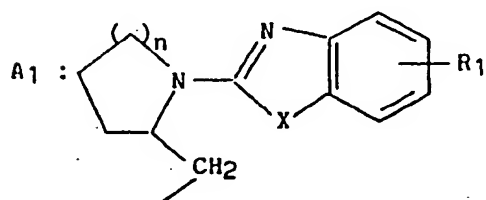


dans laquelle :

- le trait en pointillé signifie la présence ou non d'une double liaison,
- R représente l'un quelconque des groupements suivants :

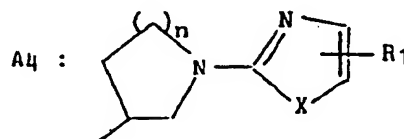
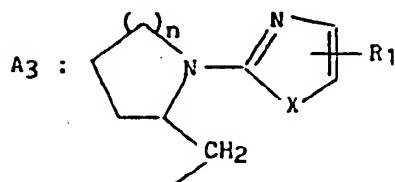
15

20



25

30



dans lesquels :

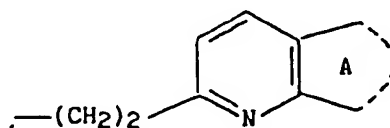
X représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical NH substitué ou non par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) linéaire ou ramifié, trifluorométhyl ou cyano,

n est égal à 1, 2 ou 3,

40

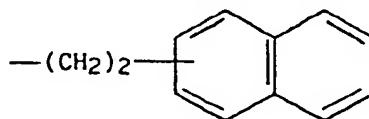
45

B

dans lequel :

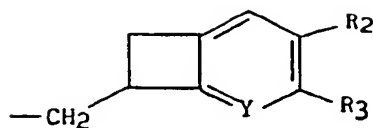
A représente un cycle à 5 ou 6 chaînons insaturé, partiellement ou totalement saturé,

50

C

55

5

D

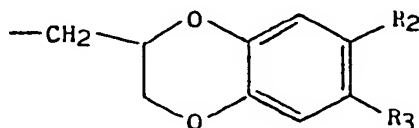
dans lequel :

Y représente un atome d'azote ou un radical CH,

10

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène,

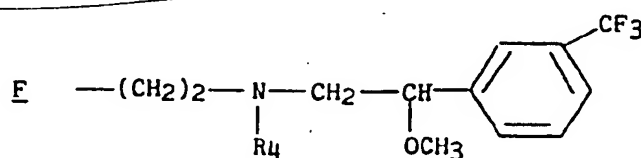
15

E

20

dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment,

25

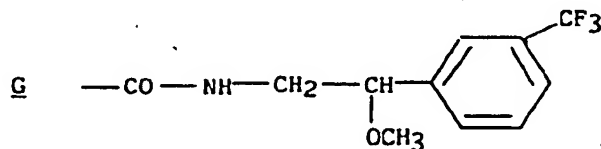


30

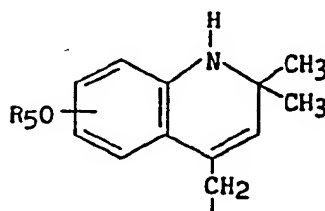
dans lequel :

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle,

35



40

H

45

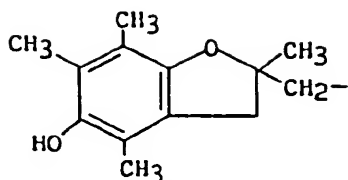
50

dans lequel :

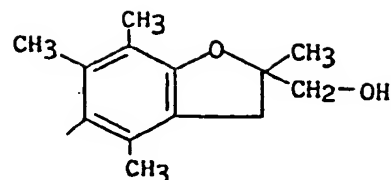
R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

55

5 J1

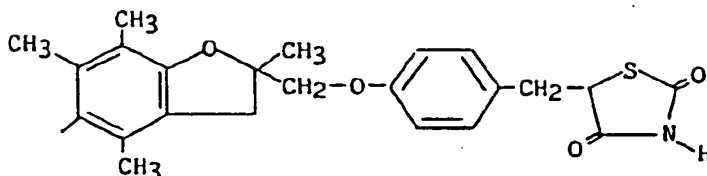


J2



10

15 J3



20 leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 3/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzoxazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement 2-(naphtalène-2-yl)éthyl et ses énantiomères.

30 5/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (benzocyclobutan-1-yl)méthyle, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

6/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl)méthyl éventuellement substitué, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

35 7/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl) méthyl, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

8/ Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 6 qui est le 5-[4-[(6-éthoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy] benzyl]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

40 9/ Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 7 qui est le 5-[4-[(2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl) méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

10/ Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 5-[4-[[2,3-dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-5-(4-((thiazolidin-2,4-dione-5-yl)méthyl) phénoxy) benzofuran-2-yl]méthoxy]benzyl] thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

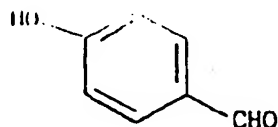
45 11/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication (I), caractérisé : dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R' choisi parmi l'un quelconque des groupements A à F et H,

en ce que l'on fait réagir un alcool de formule (II), sous forme racémique ou énantiomérique,

50 R'-OH (II)

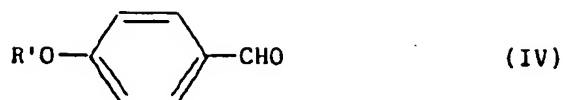
dans laquelle R' représente l'un quelconque des groupements A à F, avec le parahydroxybenzaldéhyde de formule (III) :

55



(III)

pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

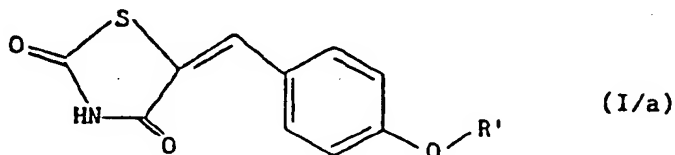


dans laquelle R' a la même signification que précédemment,

10 que l'on soumet à l'action de la 2,4-thiazolidinedione de formule (V), en présence d'une base telle que la pipéridine :

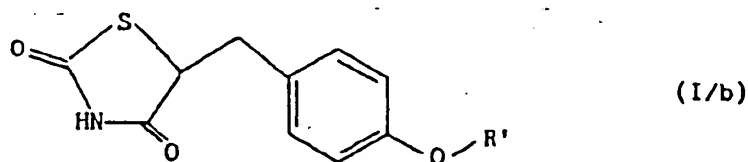


pour conduire à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),



dans lequel R' a la même signification que précédemment,

30 que l'on soumet, si on le désire, à une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 10 % pour obtenir un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),



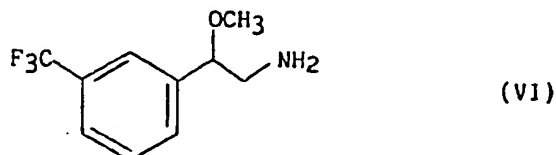
40 dans laquelle R' a la même signification que précédemment,

dérivés de formule (I/a) ou (I/b) que l'on purifie, le cas échéant, par une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

12/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication (I), caractérisé :

45 dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R' = G,

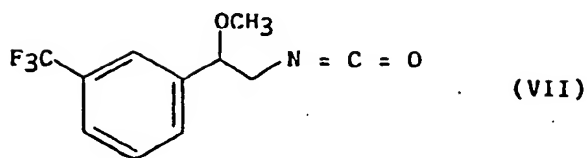
en ce que l'on traite une amine de formule (VI) :



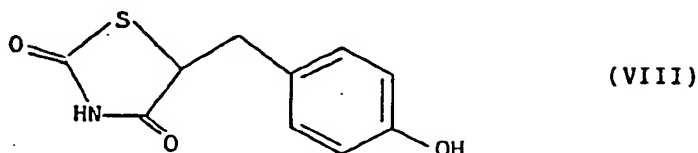
55

par un excès de phosgène,

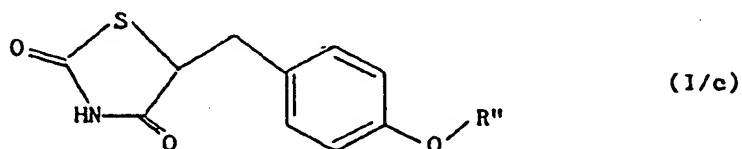
pour conduire à l'isocyanate correspondant de formule (VII) :



10 que l'on fait réagir sur la 2,4-thiazolidinedione de formule (VIII) :



20 pour conduire à un composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),

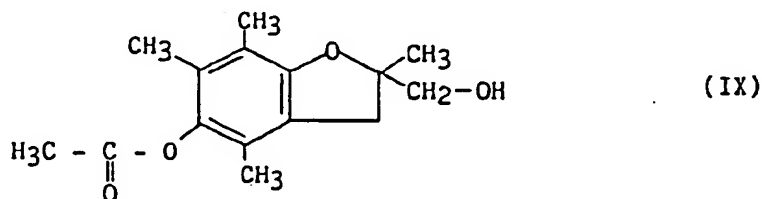


30 dans laquelle R'' a la même signification que précédemment,

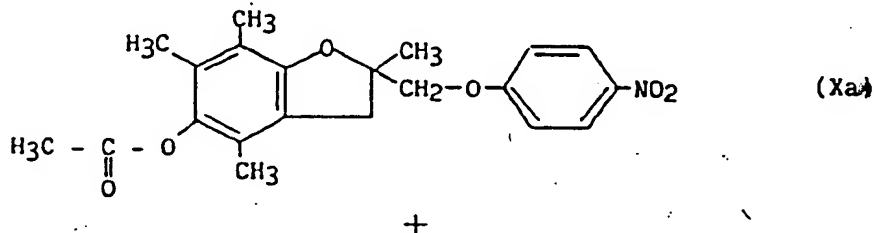
que l'on purifie le cas échéant par une technique classique de purification, et dont on sépare, si on le souhaite, les isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

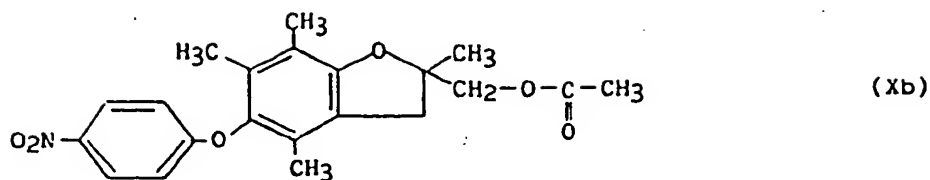
13/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication (I), caractérisé :

35 dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R'' choisi parmi l'un quelconque des groupements J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> ou J<sub>3</sub>, en ce que l'on traite le composé de formule (IX) :

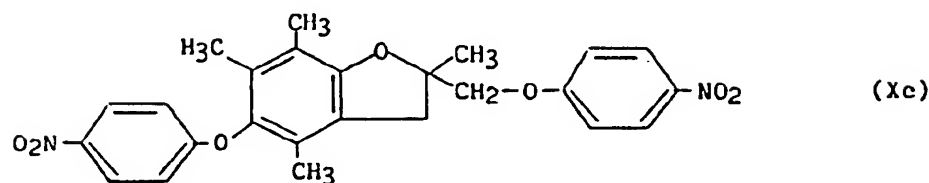


45 par de l'hydrure de sodium puis par le 4-fluoronitrobenzène, pour conduire aux composés de formule (Xa), (Xb) et (Xc) sous forme de mélange :





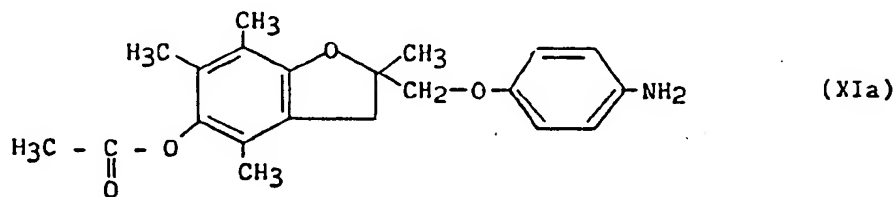
+



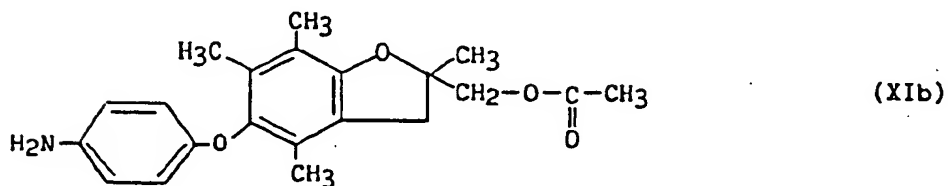
20

mélange qui subit une purification par chromatographie sur colonne de silice permettant de séparer le composé de formule (Xc) du mélange (Xa)/(Xb) ;

- le mélange des composés (Xa)/(Xb) subit alors une hydrogénation catalytique conduisant au mélange des composés (XIa)/(XIb) :

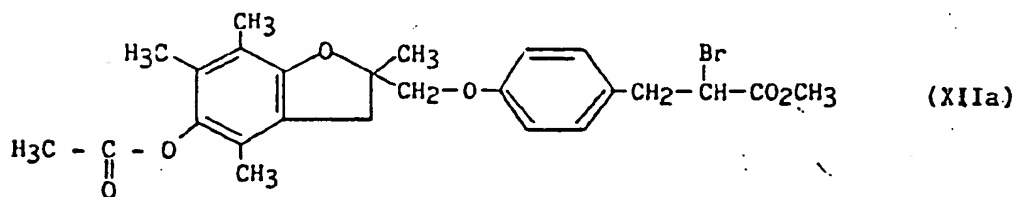


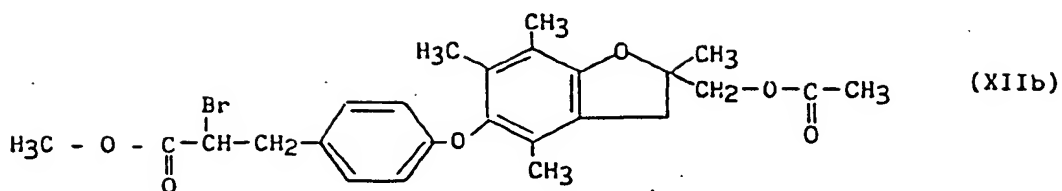
+



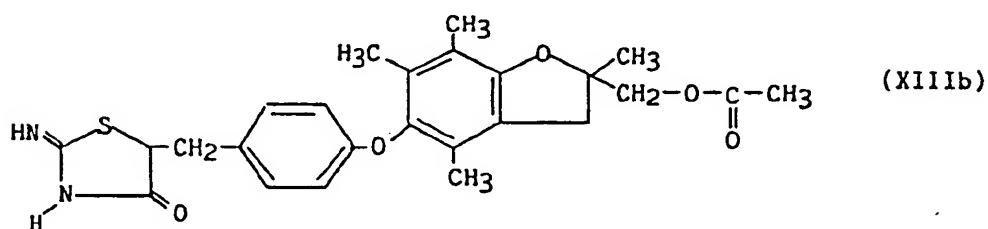
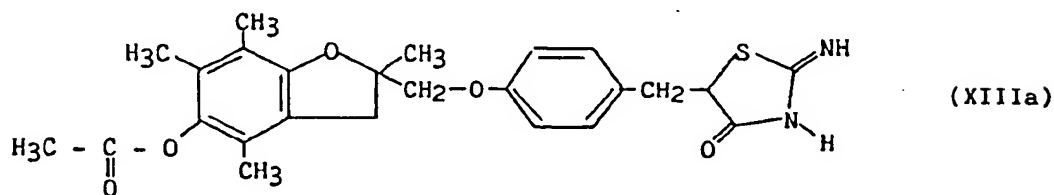
45

qui sont alors séparés par chromatographie sur colonne de silice, composés de formule (XIa) ou (XIb) que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux, pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIa) et (XIIb) :

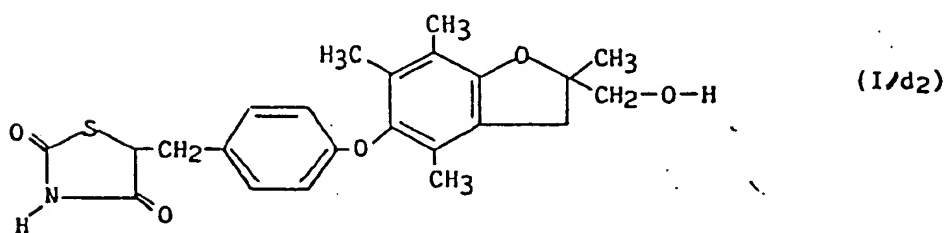
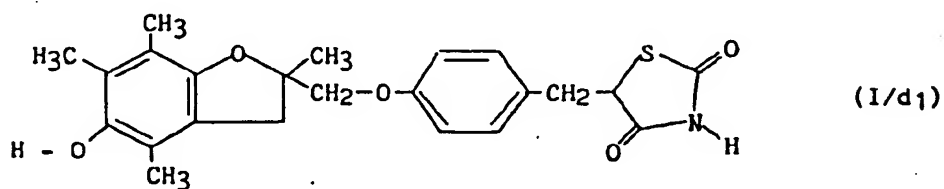




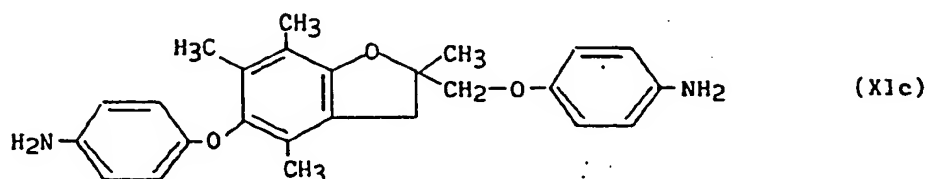
10 que l'on met en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium, pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIIa) et (XIIIb) :



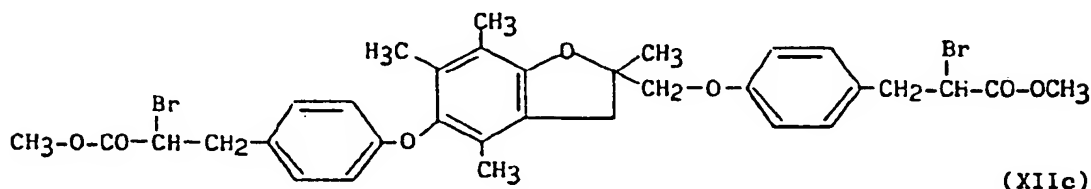
35 qui subissent une hydrolyse acide en milieu alcoolique, pour conduire respectivement aux composés de formule (I/d<sub>1</sub>) et (I/d<sub>2</sub>), cas particulier des composés de formule (I),



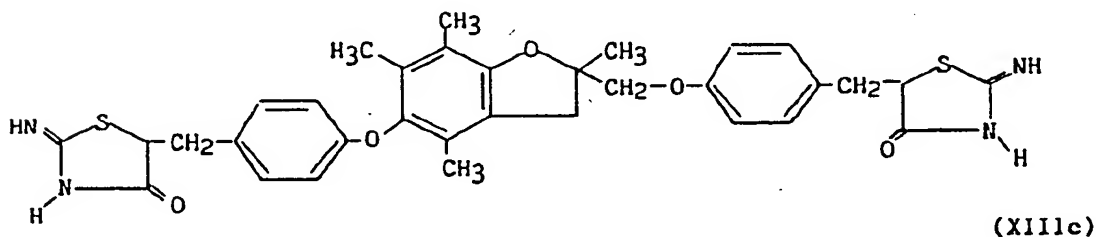
- composé de formule (Xc) qui subit une hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (XIc) :



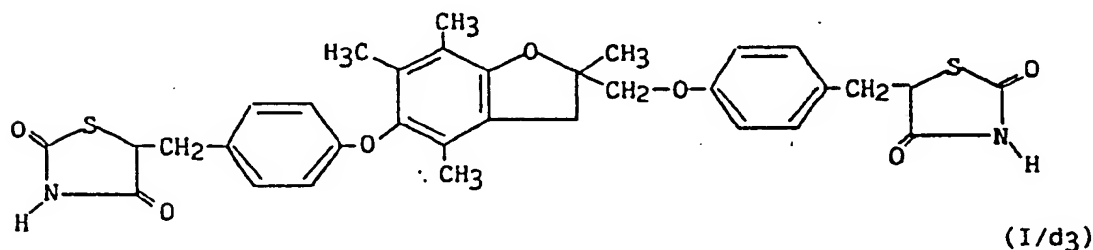
que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux, pour conduire au composé de formule (XIIC) :



qui est mis en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium, pour conduire au composé de formule (XIIIc) :



qui subit une hydrolyse acide en milieu alcoolique, pour conduire au composé de formule (I/d<sub>3</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



dérivés de formule (I/d<sub>1</sub>), (I/d<sub>2</sub>) ou (I/d<sub>3</sub>), que l'on purifie le cas échéant par une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

14/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 utiles dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants associés ou non à une hypertension.

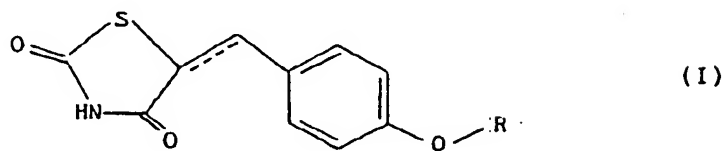


Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1/ Procédé de préparation des composés de formule (I).

5

10

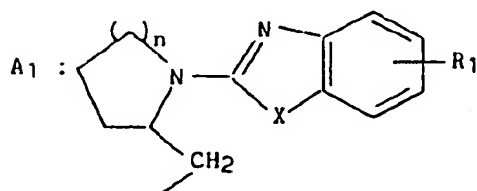


dans laquelle :

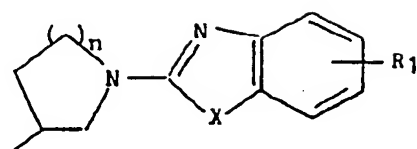
- le trait en pointillé signifie la présence ou non d'une double liaison,
- R représente l'un quelconque des groupements suivants :

15

20

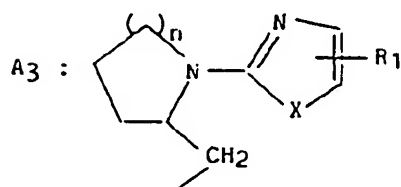


A<sub>2</sub> :

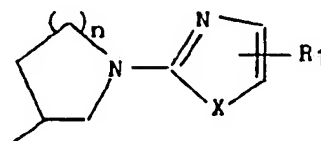


25

30



A<sub>4</sub> :



dans lesquels :

35

X représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical NH substitué ou non par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

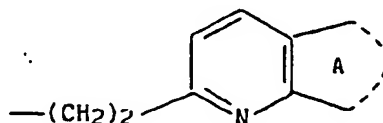
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trifluorométhyl ou cyano,

40

n est égal à 1, 2 ou 3,

45

B



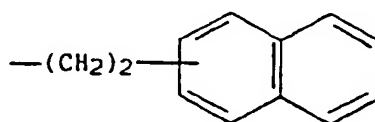
dans lequel :

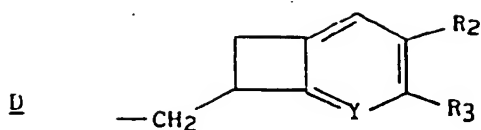
50

A représente un cycle à 5 ou 6 chaînons insaturé, partiellement ou totalement saturé,

55

C

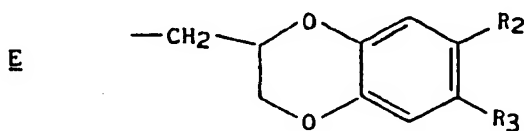




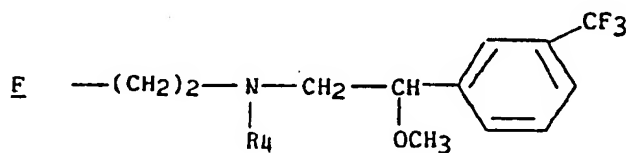
dans lequel :

Y représente un atome d'azote ou un radical CH,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène,

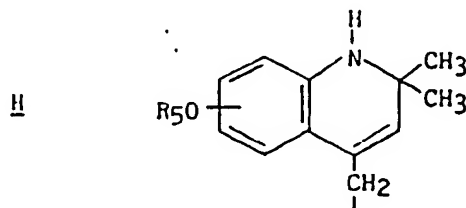
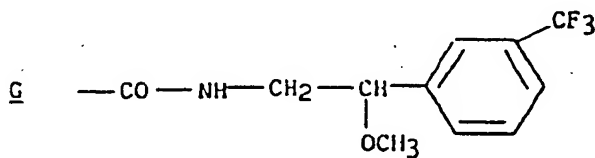


dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment,



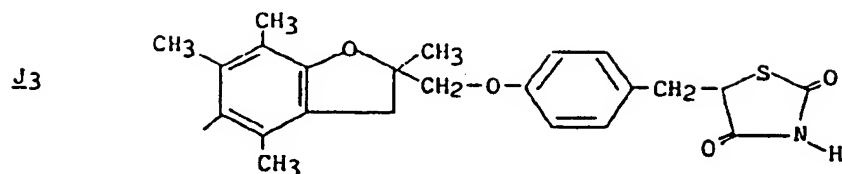
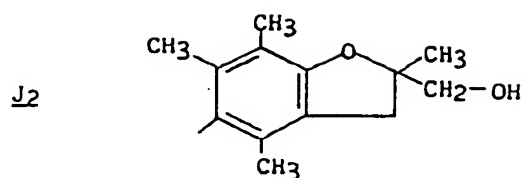
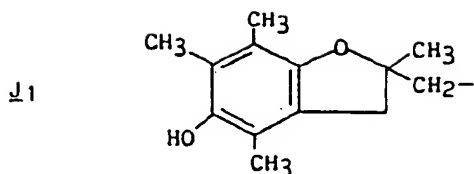
dans lequel :

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle,



dans lequel :

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

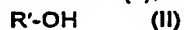


leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceuti-  
quement acceptable,

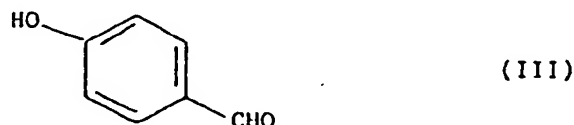
caractérisé :

\* dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un grou-  
pement R' choisi parmi l'un quelconque des groupements A à F et H,

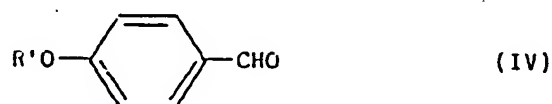
en ce que l'on fait réagir un alcool de formule (II), sous forme racémique ou énantiomérique,



dans laquelle R' représente l'un quelconque des groupements A à F, avec le parahydroxybenzaldéhyde  
de formule (III) :

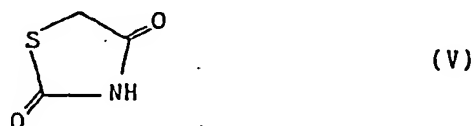


pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

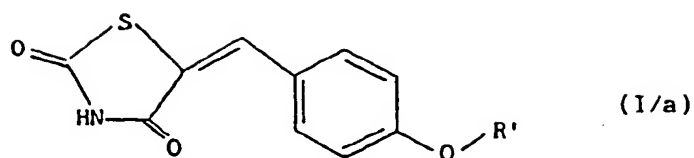


dans laquelle R' a la même signification que précédemment,

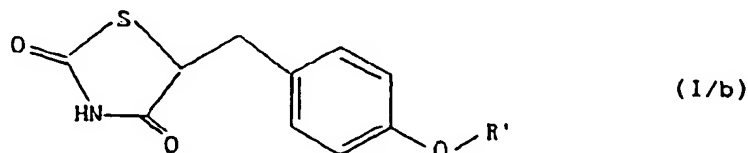
que l'on soumet à l'action de la 2,4-thiazolidinedione de formule (V), en présence d'une base telle  
que la pipéridine :



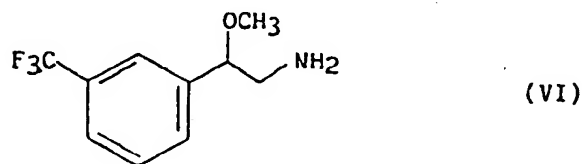
pour conduire à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),



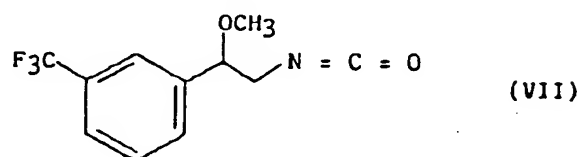
10 dans lequel R' a la même signification que précédemment,  
que l'on soumet, si on le désire, à une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon  
à 10 % pour obtenir un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),



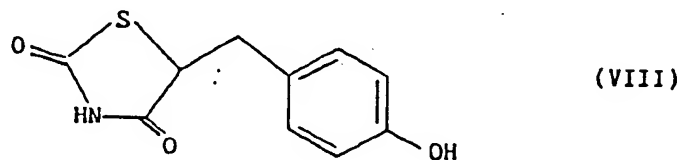
20 dans laquelle R' a la même signification que précédemment,  
\* dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un grou-  
pement R'' = G,  
en ce que l'on traite une amine de formule (VI) :



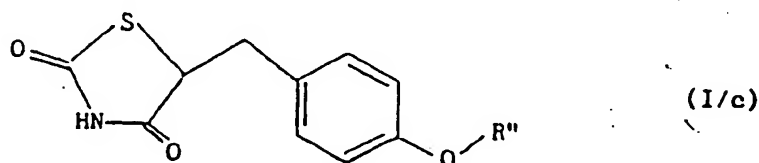
30 par un excès de phosgène,  
pour conduire à l'isocyanate correspondant de formule (VII) :



40 que l'on fait réagir sur la 2,4-thiazolidinedione de formule (VIII) :

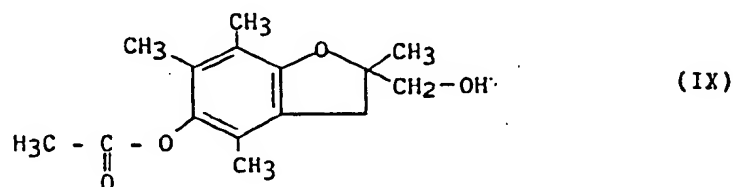


50 pour conduire à un composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),

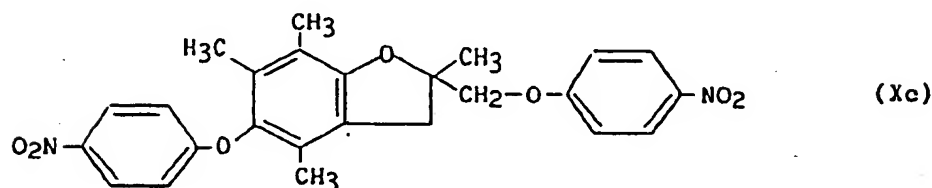
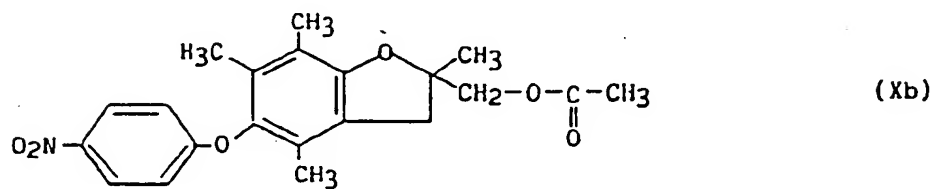
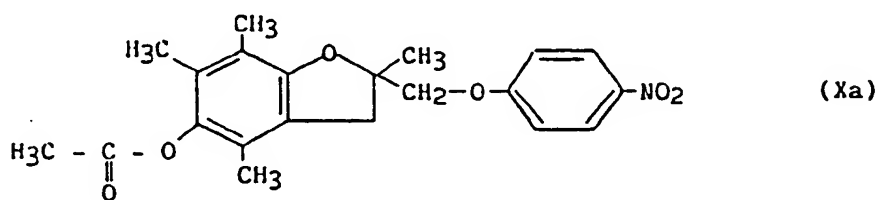


dans laquelle R" a la même signification que précédemment,

• dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R" choisi parmi l'un quelconque des groupements J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> ou J<sub>3</sub>, en ce que l'on traite le composé de formule (IX) :

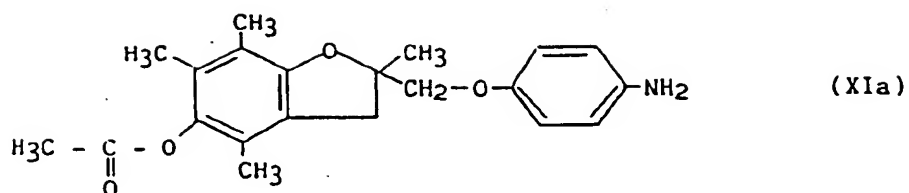


15 par de l'hydrure de sodium puis par le 4-fluoronitrobenzène, pour conduire aux composés de formule (Xa), (Xb) et (Xc) sous forme de mélange :

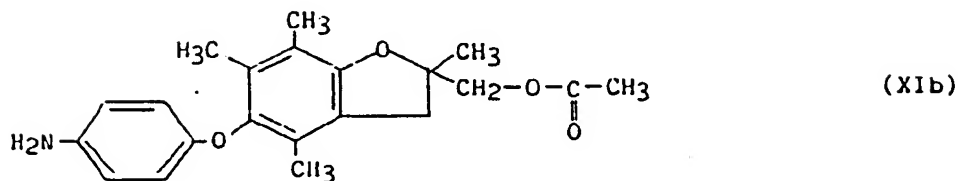


45 mélange qui subit une purification par chromatographie sur colonne de silice permettant de séparer le composé de formule (Xc) du mélange (Xa)/(Xb) ;

50 - le mélange des composés (Xa)/(Xb) subit alors une hydrogénation catalytique conduisant au mélange des composés (XIa)/(XIb) :

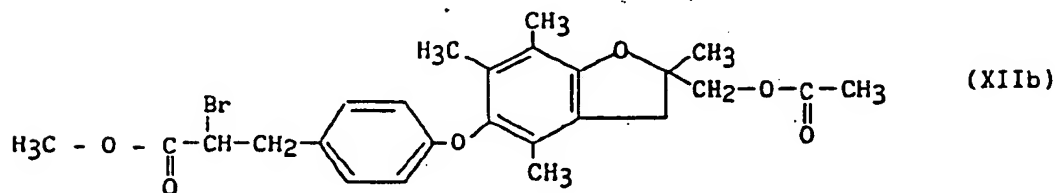
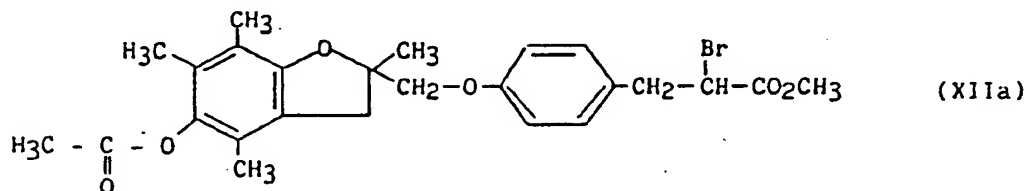


+



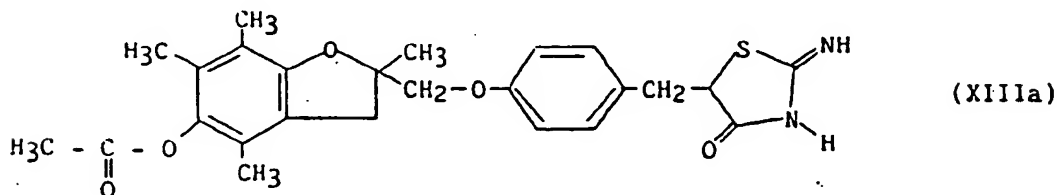
20

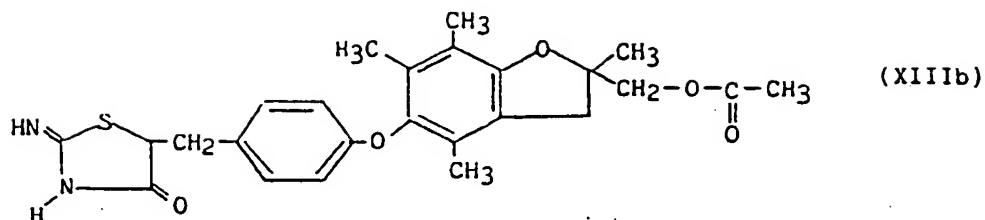
qui sont alors séparés par chromatographie sur colonne de silice,  
composés de formule (XIa) ou (XIb) que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence  
de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux,  
pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIa) et (XIIb) :



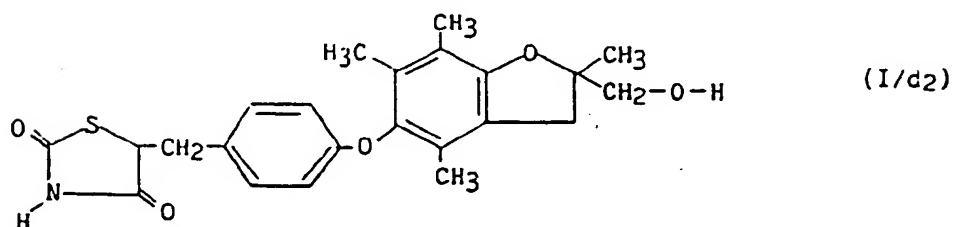
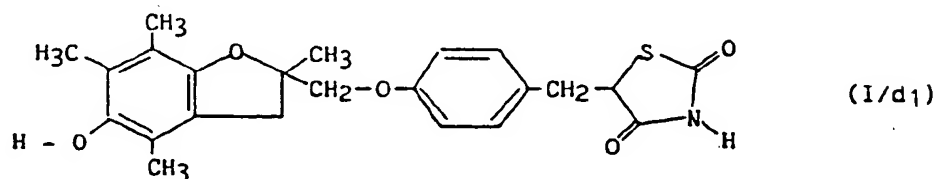
45

que l'on met en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium,  
pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIIa) et (XIIIb) :

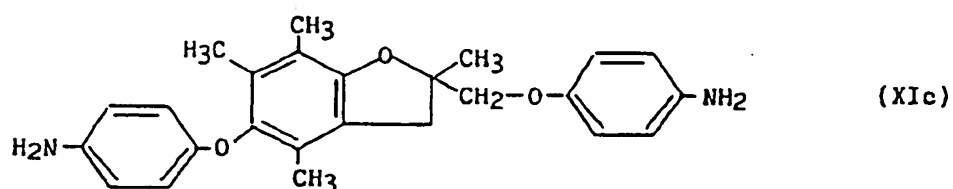




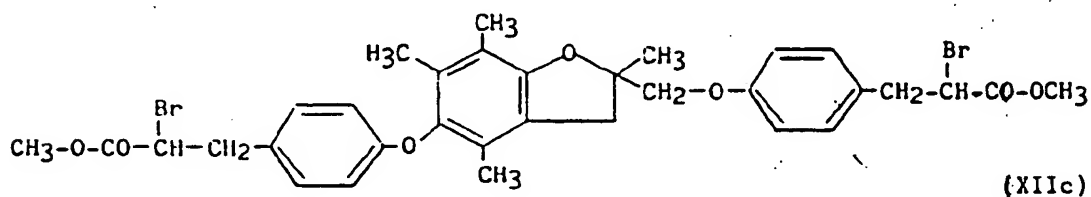
10 qui subissent une hydrolyse acide en milieu alcoolique, pour conduire respectivement aux composés de formule (I/d<sub>1</sub>) et (I/d<sub>2</sub>), cas particulier des composés de formule (I),



30 - composé de formule (Xc) qui subit une hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (XIc) :

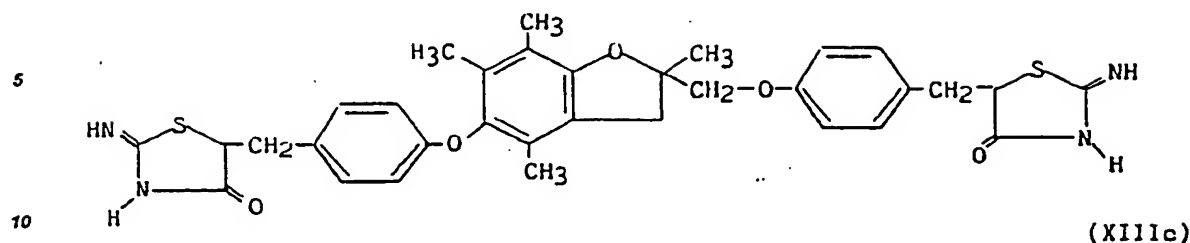


45 que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux, pour conduire au composé de formule (XIIC) :

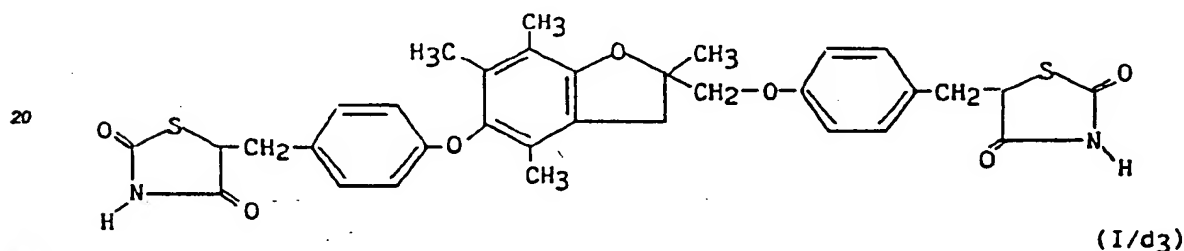


55 qui est mis en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium,

pour conduire au composé de formule (XIIIc) :



qui subit une hydrolyse acide en milieu alcoolique,  
pour conduire au composé de formule (I/d<sub>3</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



dérivés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/d<sub>1</sub>), (I/d<sub>2</sub>) ou (I/d<sub>3</sub>), que l'on purifie le cas échéant par une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzoxazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement 2-(naphtalène-2-yl)éthyl et ses énantiomères.

5/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (benzocyclobutan-1-yl)méthyle, ses énantiomères, diastéréo-isomères et épimères.

6/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl)méthyl éventuellement substitué, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl) méthyl, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

8/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 6 qui est le 5-[4-[(6-éthoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

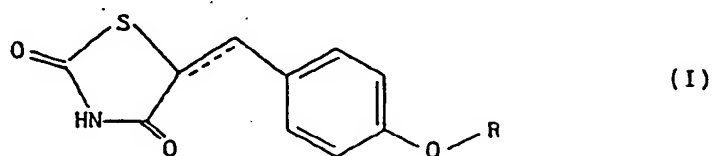
9/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 7 qui est le 5-[4-[(2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréo-isomères et épimères.

10/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 5-[4-[(2,3-dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-5-(4-((thiazolidin-2,4-dione-5-yl)méthyl)phénoxy)benzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.



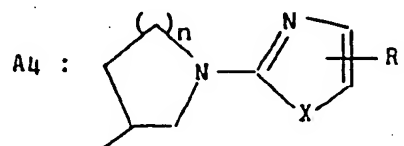
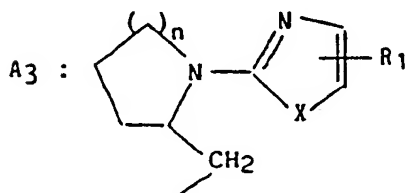
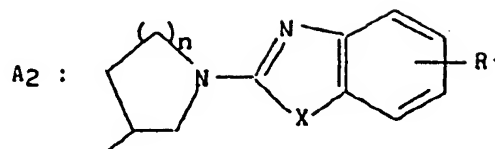
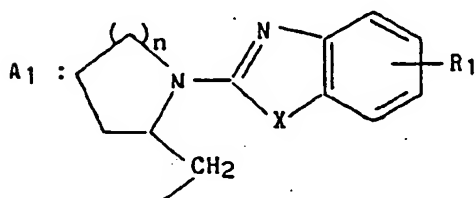
## Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

## 1/ Procédé de préparation des composés de formule (I).



dans laquelle :

- le trait en pointillé signifie la présence ou non d'une double liaison,
- R représente l'un quelconque des groupements suivants :

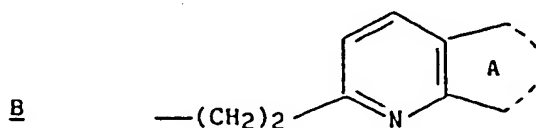


dans lesquels :

35 X représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical NH substitué ou non par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

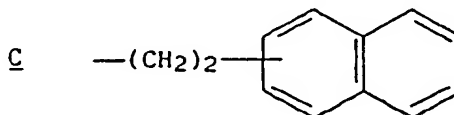
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trifluorométhyl ou cyano,

n est égal à 1, 2 ou 3,

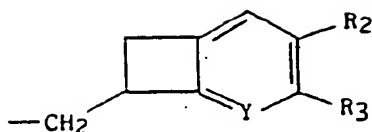


dans lequel :

A représente un cycle à 5 ou 6 chaînons insaturé, partiellement ou totalement saturé,



5

D

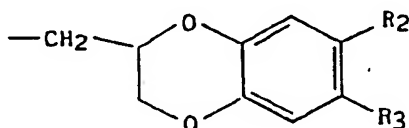
dans lequel :

Y représente un atome d'azote ou un radical CH,

10

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène,

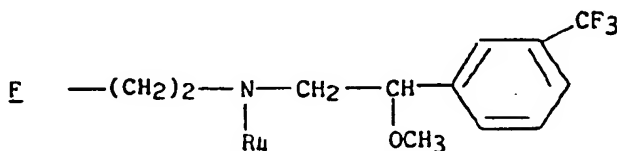
15

E

20

dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment,

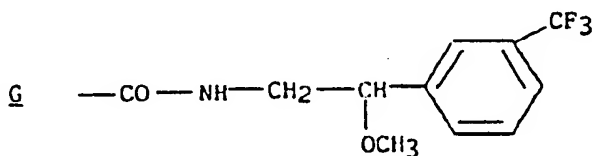
25



30 dans lequel :

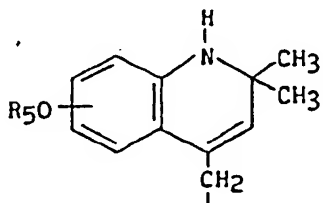
R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non par un groupement phényle,

35



40

45

H

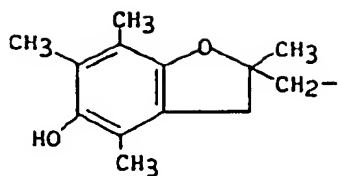
50

dans lequel :

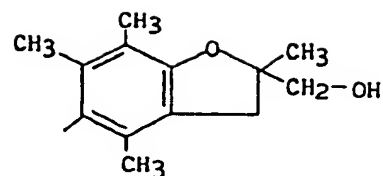
R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

55

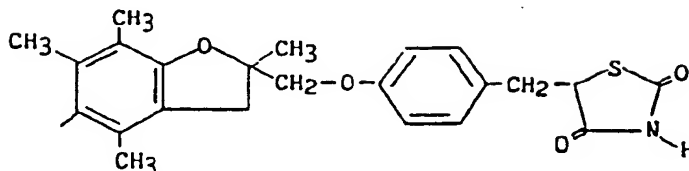
J1



J2



J3



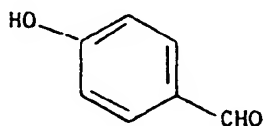
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épi-mères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, caractérisé :

- dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R' choisi parmi l'un quelconque des groupements A à F et H,

en ce que l'on fait réagir un alcool de formule (II), sous forme racémique ou énantiomérique,



dans laquelle R' représente l'un quelconque des groupements A à F, avec le parahydroxybenzaldéhyde de formule (III) :



(III)

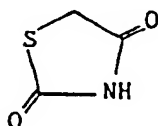
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



(IV)

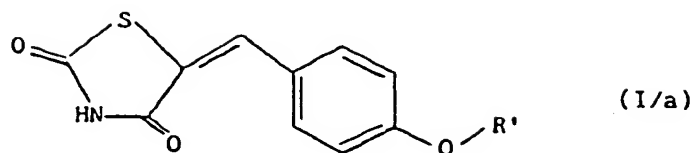
dans laquelle R' a la même signification que précédemment,

que l'on soumet à l'action de la 2,4-thiazolidinedione de formule (V), en présence d'une base telle que la pipéridine :

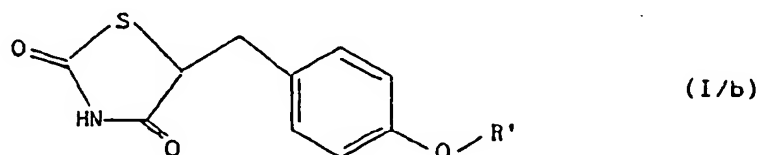


(V)

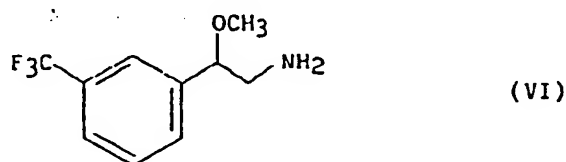
pour conduire à un composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),



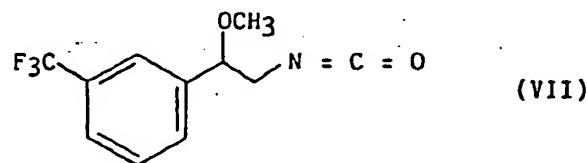
dans lequel R' a la même signification que précédemment,  
que l'on soumet, si on le désire, à une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon  
à 10 % pour obtenir un composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),



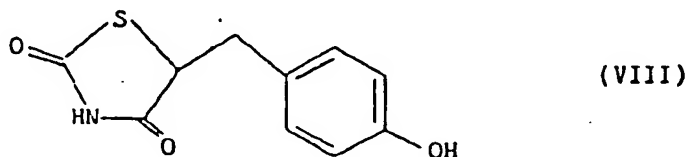
dans laquelle R' a la même signification que précédemment,  
• dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupe  
ment R'' = G,  
en ce que l'on traite une amine de formule (VI) :



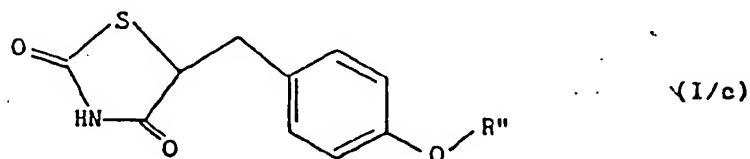
par un excès de phosgène,  
pour conduire à l'isocyanate correspondant de formule (VII) :



que l'on fait réagir sur la 2,4-thiazolidinedione de formule (VIII) :

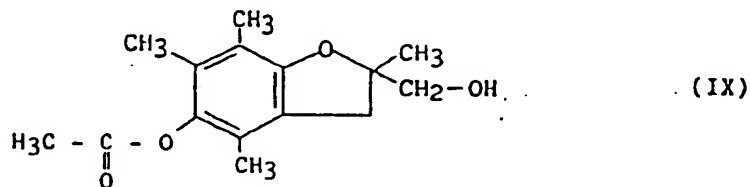


pour conduire à un composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I),

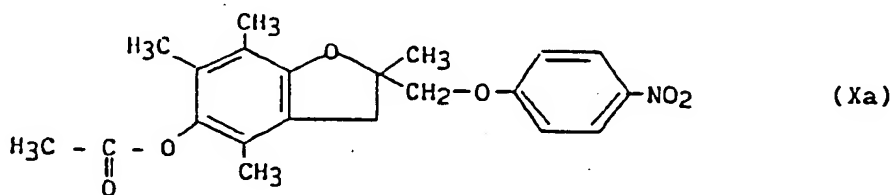


dans laquelle R" a la même signification que précédemment,

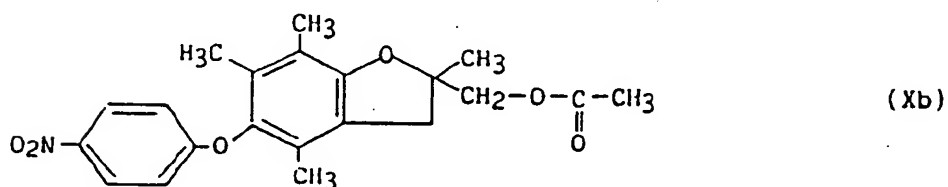
• dans le cas où les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir sont tels que R représente un groupement R" choisi parmi l'un quelconque des groupements J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub> ou J<sub>3</sub>, en ce que l'on traite le composé de formule (IX) :



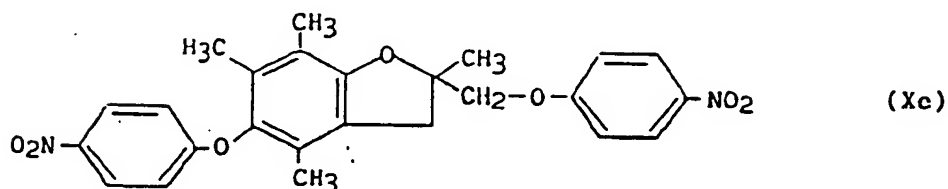
par de l'hydruure de sodium puis par le 4-fluoronitrobenzène, pour conduire aux composés de formule (Xa), (Xb) et (Xc) sous forme de mélange :



+

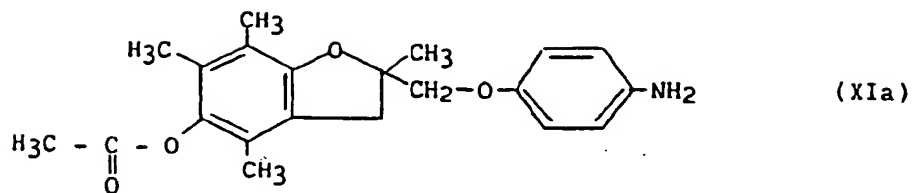


+

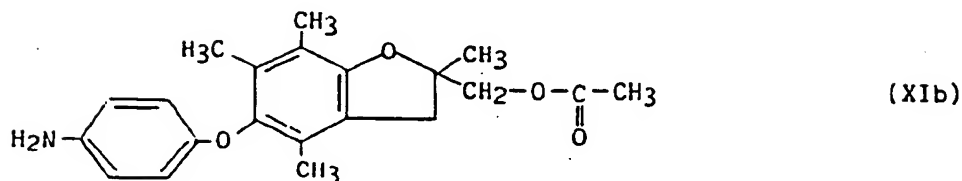


mélange qui subit une purification par chromatographie sur colonne de silice permettant de séparer le composé de formule (Xc) du mélange (Xa)/(Xb) ;

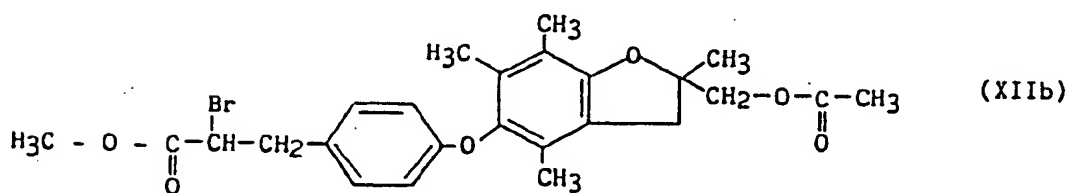
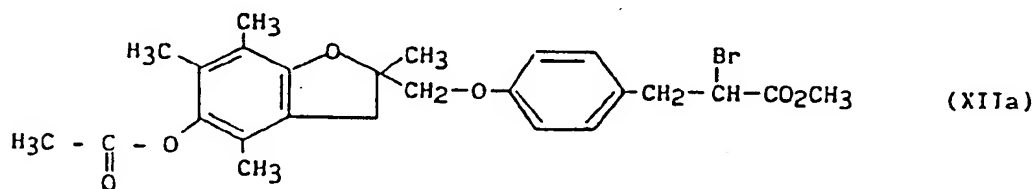
- le mélange des composés (Xa)/(Xb) subit alors une hydrogénation catalytique conduisant au mélange des composés (XIa)/(XIb) :



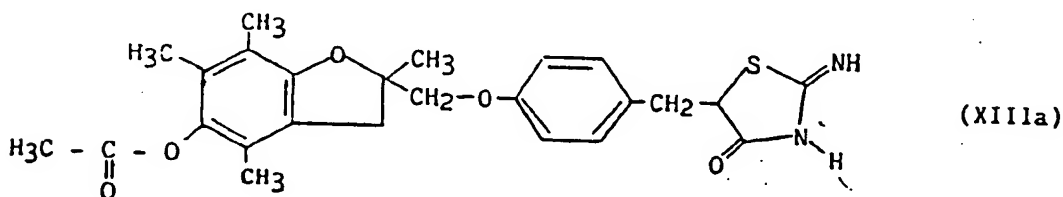
+

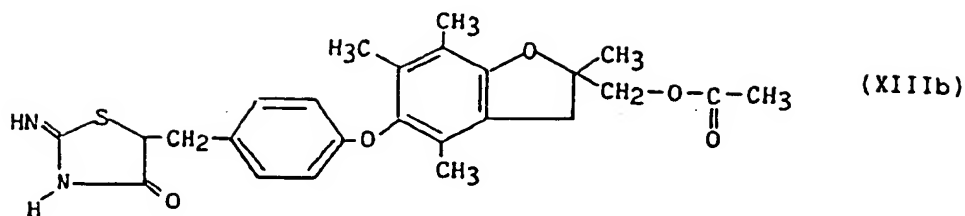


20 qui sort alors séparés par chromatographie sur colonne de silice,  
composés de formule (XIa) ou (XIb) que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence  
de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux,  
pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIa) et (XIIb) :

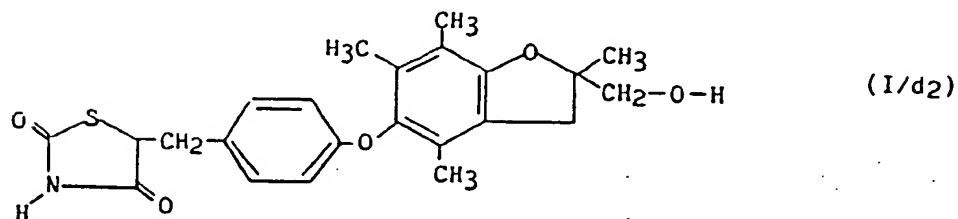
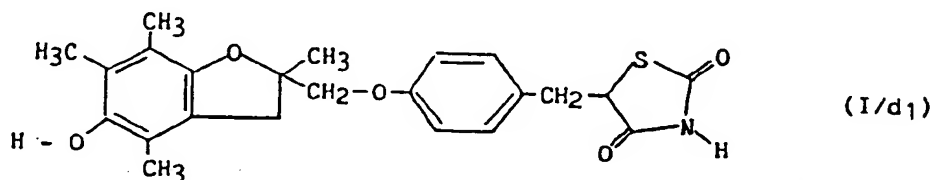


45 que l'on met en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium,  
pour conduire respectivement aux composés de formule (XIIIa) et (XIIIb) :

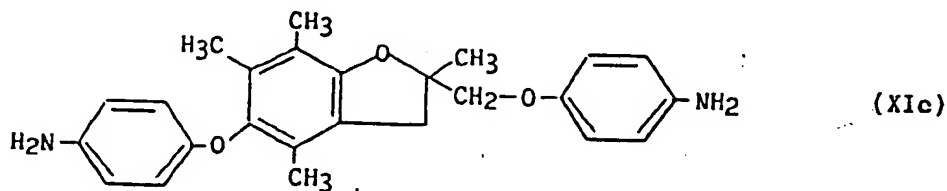




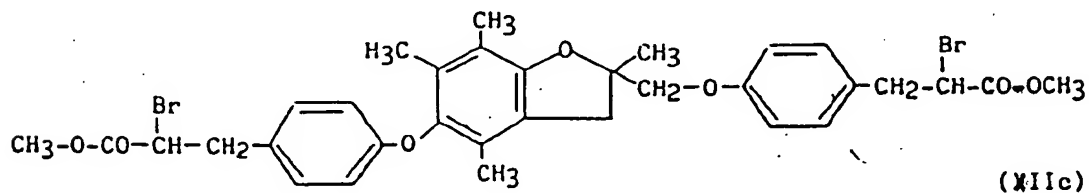
10 qui subissent une hydrolyse acide en milieu alcoolique, pour conduire respectivement aux composés de formule (I/d<sub>1</sub>) et (I/d<sub>2</sub>), cas particulier des composés de formule (I),



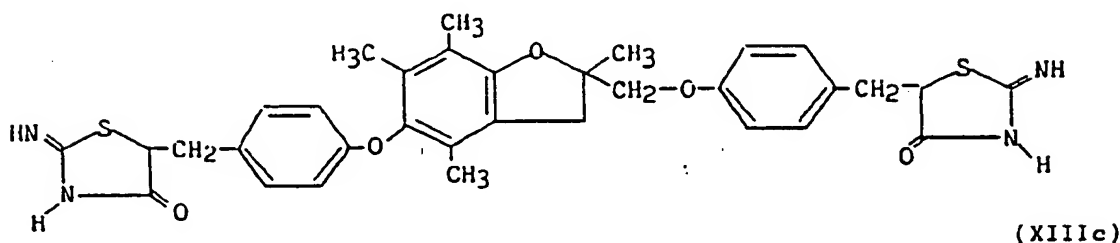
30 - composé de formule (Xc) qui subit une hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (XIc) :



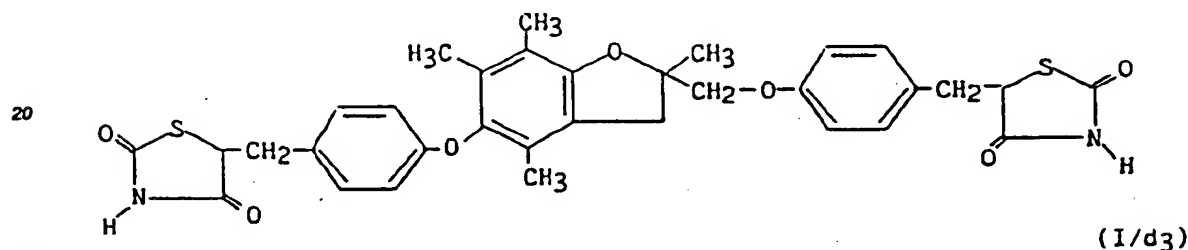
45 que l'on fait réagir avec de l'acide bromhydrique en présence de nitrite de sodium puis avec de l'acrylate de méthyle en présence d'oxyde cuivreux, pour conduire au composé de formule (XIIc) :



qui est mis en réaction avec de la thiourée en présence d'acétate de sodium,  
pour conduire au composé de formule (XIIIc) :



15 qui subit une hydrolyse acide en milieu alcoolique,  
pour conduire au composé de formule (I/d<sub>3</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



30 dérivés de formule (I/a), (I/b), (I/c), (I/d<sub>1</sub>), (I/d<sub>2</sub>) ou (I/d<sub>3</sub>), que l'on purifie le cas échéant par une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si nécessaire, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzothiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

35 3/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement [1-(benzoxazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]méthyle, substitué ou non, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement 2-(naphtalèn-2-yl)éthyl et ses énantiomères.

40 5/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (benzocyclobutan-1-yl)méthyle, ses énantiomères, diastéréo-isomères et épimères.

6/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl)méthyl éventuellement substitué, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

45 7/ Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement (2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl) méthyl, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

8/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 6 qui est le 5-[4-[(6-éthoxy-1,2-dihydro-2,2-diméthylquinol-4-yl) méthoxy] benzyl]thiazolidin-2,4-dione, chlorhydrate, ses énantiomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

50 9/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 7 qui est le 5-[4-[(2,3-dihydro-5-hydroxy-2,4,6,7-tétraméthylbenzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréo-isomères et épimères.

10/ Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 5-[4-[[2,3-dihydro-2,4,6,7-tétraméthyl-5-(4-((thiazolidin-2,4-dione-5-yl)méthyl) phé-noxy) benzofuran-2-yl)méthoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dione, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères.

55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 2308

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN. vol. 30, no. 10, Octobre 1982, TOKYO JP pages 3580 - 3600 TAKASHI SOHDA ET AL 'Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[- (1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazoli dine-2,4-dione(ADD-3878)and its derivatives' * le document en entier *	1,14,15	C07D277/34 C07D417/14 C07D417/12 A61K31/425 A61K31/47
D,X	EP-A-0 008 203 (TAKEDA YAKUHI K.K.K.) *page4 lignes 6 à 26 * * revendications 1,7,8 *	1,14,15	
A	EP-A-0 193 256 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) * revendications *	1,14,15	
A	EP-A-0 257 781 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) * revendications *	1,14,15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 02 NOVEMBRE 1992	Examinateur HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1501 (11/92) (FPO/42)